

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



UNIVERSIDADE
DE LISBOA



DOENÇA MIXOMATOSA DA VÁLVULA MITRAL (DMVM) EM CÃES: ESTUDO RETROSPETIVO DE 23 CASOS

Beatriz de Oliveira Silva Guerra

ORIENTADORA:

Dra. Mafalda Cunha Correia de Sá

COORIENTADOR:

Doutor José Henrique Duarte Correia

2019

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



UNIVERSIDADE
DE LISBOA



DOENÇA MIXOMATOSA DA VÁLVULA MITRAL (DMVM) EM CÃES: ESTUDO RETROSPETIVO DE 23 CASOS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

Beatriz de Oliveira Silva Guerra

JÚRI

PRESIDENTE:

Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís

VOGAIS:

Doutora Lisa Alexandra Pereira

Mestrinho

Dra. Mafalda Cunha Correia de Sá

ORIENTADORA:

Dra. Mafalda Cunha Correia de Sá

COORIENTADOR:

Doutor José Henrique Duarte Correia

2019

Anexo 3 – DECLARAÇÃO RELATIVA ÀS CONDIÇÕES DE REPRODUÇÃO DA TESE OU DISSERTAÇÃO

Nome: Beatriz de Oliveira Silva Guerra

Título da Tese ou Dissertação:

DOENÇA MIXOMATOSA DA VÁLVULA MITRAL EN CÃES
DE 23 CASOS ESTUDO RETROSPECTIVO

Ano de conclusão (indicar o da data da realização das provas públicas):

Designação do curso de

Mestrado ou de

Doutoramento:

MESTRADO INTEGRADO MEDICINA VETERINÁRIA

Área científica em que melhor se enquadra (assinale uma):

☒ Clínica

☐ Produção Animal e Segurança Alimentar

☐ Morfologia e Função

☐ Sanidade Animal

Declaro sobre compromisso de honra que a tese ou dissertação agora entregue corresponde à que foi aprovada pelo júri constituído pela Faculdade de Medicina Veterinária da ULISBOA.

Declaro que concedo à Faculdade de Medicina Veterinária e aos seus agentes uma licença não-exclusiva para arquivar e tornar acessível, nomeadamente através do seu repositório institucional, nas condições abaixo indicadas, a minha tese ou dissertação, no todo ou em parte, em suporte digital.

Declaro que autorizo a Faculdade de Medicina Veterinária a arquivar mais de uma cópia da tese ou dissertação e a, sem alterar o seu conteúdo, converter o documento entregue, para qualquer formato de ficheiro, meio ou suporte, para efeitos de preservação e acesso.

Retenho todos os direitos de autor relativos à tese ou dissertação, e o direito de a usar em trabalhos futuros (como artigos ou livros).

Concordo que a minha tese ou dissertação seja colocada no repositório da Faculdade de Medicina Veterinária com o seguinte estatuto (assinale um):

1. ☒ Disponibilização imediata do conjunto do trabalho para acesso mundial;
2. ☐ Disponibilização do conjunto do trabalho para acesso exclusivo na Faculdade de Medicina Veterinária durante o período de ☐ 6 meses, ☐ 12 meses, sendo que após o tempo assinalado autorizo o acesso mundial*;

* Indique o motivo do embargo (OBRIGATÓRIO)

Nos exemplares das dissertações de mestrado ou teses de doutoramento entregues para a prestação de provas na Universidade e dos quais é obrigatoriamente enviado um exemplar para depósito na Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa deve constar uma das seguintes declarações (incluir apenas uma das três):

1. É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TESE/TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
2. É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TESE/TRABALHO (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
3. DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TESE/TRABALHO.

Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, 20 de Fevereiro de 2020

(indicar aqui a data da realização das provas públicas)

Assinatura:

Beatriz Silva Guerra

Agradecimentos

Deixo o meu agradecimento à minha orientadora, Dra. Mafalda Correia de Sá, por ter aceite participar comigo neste projeto, por ter sido incansável ao longo deste tempo todo e pela sua disponibilidade para todas as horas, mesmo quando não tinha tempo. Obrigada por me fazer acreditar que “a cardiologia é bonita” e que podemos fazer sempre melhor.

Ao meu co-orientador, o professor José Henrique Correia, por me ter recebido abertamente como sua co-orientanda, pela ajuda ao longo de toda esta caminhada e pela sua simpatia em todos os momentos que partilhámos.

À FMV e a todos os professores, que me acolheram nos anos mais determinantes do meu crescimento, e por ter sido uma escola tão importante para chegar até aqui.

Ao professor Telmo, por ter sempre uma porta aberta, e uma palavra de ajuda a todos os que precisam.

Ao CHV e toda a sua equipa, por me terem demonstrado que ser veterinário não é apenas uma profissão, mas uma missão. Obrigada pela forma como me acolheram na família, como parte dela, ao longo de todo o meu estágio.

A todos os meus amigos, aqueles que conheci na faculdade, e que serão para a vida, obrigada por todos os momentos mais divertidos e pelos mais difíceis, por todas as festas temáticas e longos meses de exames partilhados em equipa. Aos meus amigos “estagietes” com quem cresci em tão pouco tempo, e por tudo o que partilhámos e continuaremos a partilhar. Obrigada a todos os meus amigos que, não fazendo parte da FMV acompanharam o meu percurso lado a lado.

Agradeço à Rita, porque a FMV nos juntou e a nossa amizade vai muito além fronteiras. Pela confiança e irmandade partilhada, por todos estes anos de crescimento em conjunto e por termos ido à aventura do desconhecido, no nosso ano a leste.

Obrigada ao João, a pessoa que cresceu a par comigo durante estes anos de faculdade. Foram várias etapas superadas e muitas partilhas. Obrigada pelo bom exemplo de determinação que sempre me quiseste transmitir.

Por fim, agradeço àqueles que são a minha base, a minha mãe, o meu pai e o meu irmão, e a todo o meu núcleo familiar que acompanhou de perto sempre nas conquistas, nos momentos mais e menos difíceis. Obrigada pelos conselhos, pela paciência e pelo apoio incondicional, incentivando-me sempre a seguir em frente.

Doença Mixomatosa da Válvula Mitral (DMVM) em cães: Estudo retrospectivo de 23 casos

Resumo

A doença mixomatosa da válvula mitral é a doença cardíaca adquirida mais frequente em cães adultos, representando cerca de 75% a 80% das doenças cardíacas na espécie canina. A sua prevalência aumenta com a idade sendo mais frequente em cães de raça pequena. A ecocardiografia é um exame complementar fundamental para o seu diagnóstico e o seu tratamento geralmente é de carácter paliativo, realizado com o intuito de melhorar a qualidade de vida. Assim, o objetivo deste trabalho consistiu em analisar a distribuição e caracterizar clinicamente um conjunto de cães, com o diagnóstico final de DMVM.

No presente trabalho foram observados vinte e três casos clínicos, avaliados ecograficamente. A amostra foi representada por 13 machos (56,5%) e 10 fêmeas (43,5%), com idades compreendidas entre os 3 e os 15 anos ($9,91 \pm 3,18$), e com uma média de pesos corporais de $13,3 \pm 7,6$ kg. O grupo foi constituído por 6 raças, das quais, Caniche ($n=4$), Beagle ($n=1$), Podengo ($n=1$), Cão de Crista Chinesa ($n=1$) e cruzado de Epagneul Breton ($n=1$); e cães sem raça definida (SRD) ($n=15$).

Relativamente à distribuição da DMVM nos diversos estadios segundo o consenso do ACVIM (*American College of Veterinary Internal Medicine*), 35% dos cães ($n=8$) tinham evidências ecocardiográficas de DMVM estadio B1, 30% ($n=7$) de DMVM B2, 30% ($n=7$) tinham evidências de DMVM estadio C e 4% ($n=1$) dos casos DMVM estadio D.

Pretendeu-se correlacionar a evolução dos parâmetros clínicos e ecocardiográficos da DMVM na amostra, com os estadios B1, B2, C e D. O nível de significância foi de $p \geq 0,05$. Os fatores com maior associação com a gravidade da DMVM neste estudo foram o rácio AE/Ao, o LVIDd *normalizado*, o rácio E/A e o TRPG.

A nível ecocardiográfico foram testadas estatisticamente as variáveis: Frequência Cardíaca (FC) ($p=0,14$), Rácio AE/Ao ($p=0,00000201$), LVIDd *normalizado* ($p=0,00000823$), EF% e FS% (ambas com valores de $p > 0,05$), Rácio E/A ($p=0,0088$), PVPG ($p=0,01$) e TRPG ($p=0,016$).

Este estudo permitiu concluir que, na amostra estudada, existiu uma boa correlação dos dados com a bibliografia disponível, sendo que uma deteção precoce da DMVM e um bom acompanhamento permite a sua melhor caracterização e aplicação de medidas adequadas de manutenção da qualidade de vida do animal.

Palavras-chave: doença mixomatosa da válvula mitral, endocardiose mitral, cão, ecocardiografia, estadiamento.

Mixomatous mitral valve disease in dogs (MMVD): retrospective study in 23 cases

Abstract

Myxomatous mitral valve disease is the most common acquired cardiac disease in adult dogs, representing 75% to 80% of cardiac diseases. Its prevalence increases with age and it is more common in small breed dogs. Echocardiography is an essential mean of diagnosis and the treatment is usually palliative, made to improve quality of life. The objective of this work was to analyze the distribution and clinically characterize a group of dogs with the diagnosis of MMVD.

On the present study 23 clinical cases were observed, examined by echocardiography. The sample was represented by 13 males (56,5%) and 10 females (43,5%), with an age interval between 3 and 15 years ($9,91 \pm 3,18$), and an average of body weights of $13,3 \pm 7,6$ kg. The sample group was represented by 6 different breeds, including Poodle ($n=4$), Beagle ($n=1$), Podengo ($n=1$), Chinese Crested Dog ($n=1$), cross-bred of Epagneul Breton ($n=1$); and mixed breed dogs (SRD) ($n=15$)

The distribution of the cases on different stages of MMVM according to the ACVIM consensus (*American College of Veterinary Internal Medicine*) revealed that 35% of the dogs ($n=8$) had echocardiographic evidences of MMVD stage B1, 30% ($n=7$) of MMVD B2, 30% ($n=7$) with evidences of MMVD stage C and 4% ($n=1$) of the cases with MMVD stage D.

One of the goals of our study was to correlate clinical and echocardiographic parameters with stages B1, B2, C and D of the disease (significance level of $p \geq 0,05$). The parameters mostly associated with severity of MMVD in this study were LA/Ao ratio, LVIDd *index*, E/A ratio and TRPG.

In terms of the echocardiography examination, the following variables were statistically tested: Heart rate ($p=0,14$), LA/Ao ratio ($p=0,00000201$), LVIDd *index* ($p=0,00000823$), %EF and %FS (both with p values $>0,05$), E/A ratio ($p=0,0088$), PVP ($p=0,01$) and TRPG ($p=0,016$).

In conclusion of this study, the present sample demonstrated a good correlation with the available data. A premature detection and medical follow-up of MMVD allow a better staging of the disease and the application of the right decisions to improve quality of life of dogs with mitral endocardiosis.

Keywords: myxomatous mitral valve disease, mitral endocardiosis, dog, echocardiography, staging.

Índice

Agradecimentos	iv
Resumo.....	v
Abstract.....	vi
Índice de figuras	ix
Índice de Gráficos.....	x
Índice de Tabelas	xi
Lista de Siglas e Abreviaturas	xii
1. Relatório das atividades desenvolvidas no estágio curricular	1
1.1. O estágio curricular no Centro Hospitalar Veterinário (CHV) do Porto	1
1.1.1. Serviço de medicina interna	2
1.1.2. Serviço de imagiologia.....	3
1.1.3. Serviço de cirurgia	4
2. Revisão Bibliográfica de Doença Degenerativa da Válvula Mitral.....	6
2.1. Introdução	6
2.1.1. Definição de DMVM.....	6
2.2. Epidemiologia.....	6
2.2.1. Prevalência	6
2.2.1.1. Espécie	6
2.3. Etiologia	8
2.3.1. Tecido conjuntivo.....	8
2.3.2. Predisposição genética.....	9
2.3.3. Outras causas.....	11
2.4. Fisiodoença.....	12
2.4.1. Alterações anatomopatológicas	12
2.4.2. Alterações fisiopatológicas	14
2.5. Diagnóstico	16
2.5.1. Sinais clínicos	16
2.5.2. Exame físico	17
2.5.3. Biomarcadores.....	19
2.5.4. Radiografia torácica.....	21
2.5.5. Eletrocardiografia.....	23
2.5.6. Ecocardiografia	24
2.5.6.1. Avaliação bidimensional (2D) e modo M	25
2.5.6.2. Avaliação com Doppler.....	29
(i) DOPPLER DE COR	29
(ii) DOPPLER ESPECTRAL - <i>Continuous Wave doppler</i> e <i>Pulsed Wave Doppler</i>	30
(iii) DOPPLER PULSÁTIL.....	31
(iv) DOPPLER CONTÍNUO.....	32

(v) DOPPLER TECIDULAR	33
2.5.6.3. Modos S-SR e 2D-STE.....	34
2.5.7. Análises clínicas e pressão arterial	35
2.6. Sistemas de classificação de doença e insuficiência cardíaca	36
2.7. Terapêutica	37
2.8. Prognóstico e fatores de sobrevivência	43
3.0. DOENÇA MIXOMATOSA DA VÁLVULA MITRAL (DMVM) NO CÃO: ESTUDO RETROSPECTIVO DE 23 CASOS.....	47
3.1. Objetivos do estudo	47
3.2. Materiais e métodos.....	47
3.2.1. Seleção de casos clínicos	47
3.2.2. Revisão dos registros clínicos	48
3.2.3. Epidemiologia e História Clínica	48
3.2.4. Dados imagiológicos e Medições Ecocardiográficas	48
3.2.5. Apresentação de resultados e análise estatística	49
3.3. Resultados	49
3.3.1. Caracterização fenotípica da amostra	49
3.3.2. Sinais clínicos e Exame físico	49
3.3.3. Estadio da DMVM na amostra e alterações associadas	50
3.3.4. Ecocardiografia	51
3.3.4.1. Frequência Cardíaca (FC)	51
3.3.4.2. Dimensões das câmaras cardíacas	52
3.3.4.3. Parâmetros de avaliação da função cardíaca	54
3.3.4.4. Avaliação de fluxo.....	55
3.3.4.5. Envolvimento das câmaras cardíacas direitas	56
3.3.5. Tratamento médico.....	57
3.4. Discussão.....	57
3.5. Limitações	63
3.6. Conclusão	63
Bibliografia	64

Índice de figuras

Figura 1 - Ilustração da determinação do rácio Ae/Ao no plano paraesternal direito, eixo curto. A seta azul corresponde à medição do diâmetro interno da aorta, quando a válvula aórtica se encontra encerrada. A seta laranja corresponde à medição do diâmetro interno do átrio esquerdo.	27
Figura 2 - Doppler pulsátil num cão com DMVM. (Boon, 2005).....	32
Figura 3 - Ecocardiografia em modo CWD. Onda v (seta) presente no fluxo regurgitante quando a pressão atrial esquerda se eleva muito durante a sístole. LA – átrio esquerdo (Chetboul e Tissier, 2011).	33
Figura 4 - Curvas de velocidades de TDI longitudinal interventricular de 4 segmentos de miocárdio de um cão com DMVM.	34
Figura 5 - Representação das curvas de strain longitudinal (em cima) e do SR (em baixo) obtidas pela análise de confluência de pontos ao longo do tempo. Cada ponto foi fixado ao longo do bordo do endocárdio na imagem 2D, durante todo o ciclo cardíaco. (Caivano et al., 2016)	35

Índice de Gráficos

Gráfico 1- Número de casos observados em cada especialidade durante o estágio no CHV, Porto.	2
Gráfico 2 - Frequências relativas dos sinais clínicos que motivaram o exame ecocardiográfico.	50
Gráfico 3 - Frequências absolutas dos estadios da DMVM na amostra em estudo. ...	50
Gráfico 4 - Distribuição das médias do rácio AE/Ao em função do grau de DMVM. As médias foram crescentes com o avançar do estadio.	53
Gráfico 5 - Gráfico em box-plot da distribuição das médias do LVIDd normalizado em função do grau de DMVM.....	54

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Número de horas realizadas pela autora nos vários serviços do CHV, Porto.	1
Tabela 2 - Escala de classificação do sopro cardíaco. (Ettinger & Feldman, 2010). .	18
Tabela 3 - Sistema de classificação do NYHA. (Atkins, et al 2009).....	36
Tabela 4 - Classificação da DMVM segundo o ACVIM. (Keene et al., 2019)	37
Tabela 5 - Guia de tratamento da DMVM nos diferentes estadios, segundo o consenso do ACVIM.....	40
Tabela 6 - Frequências absolutas e relativas de alterações concomitantes com a DMVM.	51
Tabela 7 - Valores do p para a comparação entre as médias do rácio AE/Ao com os estadios B1, B2, C/D de DMVM na amostra.....	52
Tabela 8 - Média e desvio-padrão de cada valor da %EF para cada estadio da DMVM e resultados do teste ANOVA.....	55
Tabela 9 - Tabela de frequências absolutas da %FS classificada em três patamares (<20%; 20-50%; >50%) e resultados do teste ANOVA para esta variável.	55
Tabela 10 - Valores do mínimo, máximo, média+desvio-padrão e resultados do teste paramétrico One-Way ANOVA, para as variáveis PVPG e TRPG.....	56

Lista de Siglas e Abreviaturas

2D	Duas dimensões ou Bidimensional
2D-STE	<i>Speckle tracking echocardiography</i>
ACVIM	<i>American College of Veterinary Internal Medicine</i>
ADH	Hormona anti-diurética
AE/Ao	Rácio entre diâmetro do átrio esquerdo e diâmetro da aorta
AUC	Área sob a curva
(Modo) B	Bidimensional
BARA	Antagonistas dos recetores beta-adrenérgicos
BW	<i>Body weight</i> (peso corporal)
CDI	Color Doppler Imaging
CWD	Continue Wave Doppler
CKCS	Cavalier King Charles Spaniel
cTNI	Subunidade inibitória da troponina
cTNT	Subunidade de ligação à tropomiosina
DMVM	Doença Mixomatosa da Válvula Mitral
E/A	Rácio entre velocidade do pico E e a velocidade do pico A
ECG	Eletrocardiografia
F	Fêmea
FC	Frequência cardíaca
FE	Fração de ejeção
FR	Fração de regurgitação
FS	Fração de encurtamento
GAG	Glicosaminoglicanos
HP	Hipertensão pulmonar
IBM	<i>International Business Machines</i>
IC	Insuficiência Cardíaca
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IECA	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
LVIDd	Dimensão do ventrículo esquerdo em diástole
LVIDs	Dimensão do ventrículo esquerdo em sístole
M	Macho
(Modo) M	Monodimensional
MMVD	Myxomatous Mitral Valve Disease
NT-proANP	N-terminal do péptido natriurético atrial
NT-proBNP	N-terminal do péptido natriurético cerebral

PISA	Área Superficial da Isovelocidade Proximal
PWD	<i>Pulsed Wave Doppler</i>
RM	Regurgitação mitral
ROA	Área do orifício regurgitante
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
S1	Primeiro som cardíaco
S2	Segundo som cardíaco
S3	Terceiro som cardíaco
S-SR	<i>Strain and strain rate imaging</i>
TDI	<i>Tissue Doppler Imaging</i>
VC	<i>Vena contrata</i>
VE	Ventrículo esquerdo
VEC	Células endoteliais valvulares
VHS	<i>Vertebral heart size</i>
VIC	Células intersticiais valvulares
VLAS	<i>Vertebral left atrial size</i>
VR	Volume regurgitante
V-VI/VI	Cinco a seis em seis

1. Relatório das atividades desenvolvidas no estágio curricular

1.1. O estágio curricular no Centro Hospitalar Veterinário (CHV) do Porto

A realização do Estágio Curricular insere-se no Plano de Estudos do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa (FMV-ULisboa) e teve como objetivos a aprendizagem, o treino e o aprofundamento dos conhecimentos em diversas áreas, e também nas áreas de maior interesse do estagiário (cardiologia, imagiologia).

O estágio curricular decorreu no CHV, no Porto, sob a orientação científica da Dra. Mafalda Correia de Sá e a coorientação do Prof. Dr. José Henrique Correia. O estágio teve início no dia 3 de setembro de 2018 e terminou no dia 28 de fevereiro de 2019.

As atividades foram desenvolvidas em diferentes períodos do dia (diurnos, noturnos, feriados e fins-de-semana), de acordo com o escalonamento rotativo atribuído. Os turnos variaram entre 8 a 12 horas, consoante a escala atribuída. A autora frequentou as áreas de medicina interna (internamento e consultas) (720h), imagiologia (240 h) e cirurgia (240h), finalizando o estágio com um total de 1200 horas (Tabela1).

Para além das rotações nos vários serviços e, tendo em conta o interesse pessoal pela área de cardiologia, a autora foi acompanhando os exames ecocardiográficos realizados pela Dra. Cláudia Abreu. Foi ainda possível acompanhar as sessões de quimioterapia e a consultas de referência de oncologia com o Dr. Hugo Gregório, consultas de referência de ortopedia e neurologia, com o Dr. André Pereira, dermatologia com a Dra. Sara Peneda, bem como serviços de emergência e cuidados intensivos, com destaque para a área da anestesiologia, pelo Dr. Lénio Ribeiro. Para além disso, foram prestados cuidados na área das doenças infeto-contagiosas, com as devidas medidas de prevenção na manipulação dos animais internados nessa ala do hospital.

Além disto, foram realizadas sessões semanais de discussão de casos e apresentação de temas do interesse dos estagiários, para a melhor aprendizagem durante o mesmo.

Serviços	Nº de horas
Medicina Interna	720
Imagiologia	240
Cirurgia	240
TOTAL	1200

Tabela 1 - Número de horas realizadas pela autora nos vários serviços do CHV, Porto.

1.1.1. Serviço de medicina interna

Consultas

No serviço de medicina interna do Centro Hospitalar Veterinário (CHV), na área das consultas, a autora acompanhou os diferentes Médicos Veterinários em consultas de rotina e de seguimento, primeiras consultas, consultas de urgência, bem como consultas de referência nas diferentes áreas de especialidade que o CHV possui. Esta área do estágio decorria nos turnos em que o estagiário ficava escalonado na área das consultas, que decorria durante uma semana por mês, em turnos de 8 horas por dia.

Nas diferentes consultas, a autora teve como objetivo recolher a história pregressa e anamnese dos animais e acompanhar a realização do exame físico detalhado para depois poder discutir o caso com o Médico Veterinário responsável, em termos da abordagem do diagnóstico e do tratamento, no final de cada consulta. A autora teve, também, a possibilidade de esclarecer todas as dúvidas sobre os casos clínicos observados.

Foi também possível participar em vários procedimentos médicos, destacando-se as colheitas de amostras de sangue, colocação de cateteres, a preparação e administração de fármacos por diferentes vias, realização de exames citológicos, procedimentos de cistocentese, drenagem/colheita de fluidos por toracocentese/abdominocentese, entre outros.

Para além disto, foi ainda possível assistir a consultas e procedimentos de diversas especialidades, que estão distribuídos no gráfico 1. As especialidades mais frequentemente observadas em consulta foram a gastroenterologia, a nefrologia, urologia, oncologia e ortopedia.

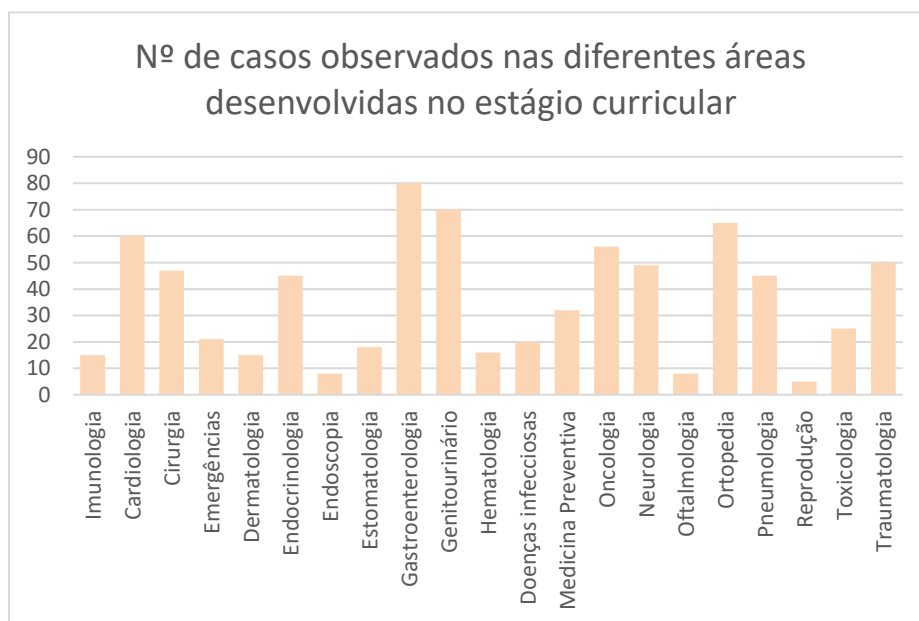


Gráfico 1- Número de casos observados em cada especialidade durante o estágio no CHV, Porto.

Internamento

Na zona de internamento, a autora era responsável por auxiliar o Médico Veterinário e os enfermeiros de serviço na realização da monitorização dos parâmetros clínicos dos animais hospitalizados, assim como a preparação e administração da medicação em curso, a gestão das refeições e passeios. Neste serviço, a autora teve oportunidade de realizar diversas tarefas, nomeadamente a colocação e troca de pensos, a colocação de cateteres, a colheita de amostras de sangue, a colocação de sondas nasogástricas ou esofágicas e sondas de algaliação, a realização de transfusões de sangue, manutenção de pressões arteriais, monitorização de animais em câmaras de oxigénio, realização de exames rápidos de controlo, como *Eco fast* ou ECG (eletrocardiograma), entre outros.

Este serviço era realizado durante os períodos semanais de rotação do internamento, em média 5 dias por semana, em turnos de 8 horas rotativos, entre as 9.00 e as 17.00, ou entre as 13.00 e as 21.00. Também os turnos de fim-de-semana ou feriados englobavam a realização destes procedimentos.

A zona de internamento continha diferentes áreas e salas: um internamento para cães, um internamento para gatos e um internamento destinado aos doentes de doenças infeto-contagiosas, todos eles separados fisicamente.

Na área de doenças infeto-contagiosas, o dever da autora era periodicamente vigiar, monitorizar, alimentar e realizar os tratamentos definidos dos animais que se encontravam na unidade de isolamento.

1.1.2. Serviço de imagiologia

Neste serviço, a autora teve oportunidade de assistir e auxiliar na realização de ecografias, de radiografias e de Tomografia Axial Computorizada (TAC). Era o seu encargo acompanhar os clientes aos respetivos locais, auxiliar no correto posicionamento dos animais e proceder à sua contenção, bem como auxiliar a enfermeira responsável na colocação de cateteres, e monitorização anestésica, nos casos em que era necessário anestesia geral para realizar o exame. Após a realização dos exames, era feita uma análise e discussão dos casos com o Médico Veterinário responsável. A rotação pela área da imagiologia era feita numa escala em que o estagiário ficava durante uma semana (por mês), responsável por auxiliar o médico veterinário em todo o processo desde a receção do animal até ao recobro pós exame. Foi também possível assistir e acompanhar a realização de exames por endoscopia, e ecocardiografias, que eram realizadas em regime ambulatorio.

1.1.3. Serviço de cirurgia

A rotação pelo serviço de cirurgia destinava-se ao acompanhamento assíduo como ajudante tanto do cirurgião, como da preparação cirúrgica do animal que iria para o bloco operatório. A autora tinha como função receber os animais para a cirurgia após o controlo das análises sanguíneas pré-cirúrgicas e de ter verificado questões burocráticas. Seguidamente, sempre acompanhada por um enfermeiro, procedia-se à colocação do cateter, à preparação e colocação do sistema de soro, a preparação e administração dos fármacos pré-anestésicos e a realização da tricotomia e da assépsia da zona cirúrgica. Ainda faziam parte das suas funções ajudar a enfermeira responsável pela cirurgia na indução anestésica, a assistência durante a cirurgia e, por fim, o acompanhamento pós cirúrgico. Algumas vezes foi também possível fazer uma monitorização anestésica durante algumas cirurgias dos parâmetros vitais, através do sistema de monitorização anestésica por anestesia volátil. As cirurgias que a autora assistiu incluíram ortopedias (TPLO), castrações (macho e fêmea, cão e gato), cesarianas, cirurgias de urgência (remoção de corpo estranho, torções/ dilatações gastrointestinais), cirurgias raquidianas (hérnias), cirurgias cardiorácicas (pericardiectomia, lobectomia pulmonar), nodulectomias e remoção de tumores, entre outras.

1.2. Estágio extracurricular no CEDIVET (laboratório clínico veterinário) do Porto

A autora decidiu incluir no seu plano de estágio um estágio laboratorial, como forma de complementar à aprendizagem clínica, fazendo a ponte entre o médico veterinário clínico e o médico veterinário patologista. Este estágio permitiu acompanhar o processo de análises clínicas, desde que eram enviadas pelas clínicas/hospitais, ao seu processamento, até se obterem os resultados diagnósticos e posterior envio dos relatórios finais.

No CEDIVET, o estágio durou 3 meses, de março a maio de 2019, em turnos rotativos de duração variável.

Inicialmente, a autora pôde acompanhar um pouco das diferentes áreas desenvolvidas no laboratório, acompanhando o trabalho dos médicos veterinários da área da histodoença (desenvolvida pela Dra. Inês Borges), a área da hematologia pela Dra. Evá Sá e Lemos, e citologia pelo Dr. Hugo Carvalho e Dra. Nazaré Cunha. Uma das tarefas desenvolvidas foi o processamento das amostras de sangue para a realização de hemogramas, com a seleção das amostras viáveis, interpretação de resultados e realização dos esfregaços sanguíneos para visualização em lâmina. Além disto, a autora procedia também à fixação e identificação das lâminas de citologia, para posterior observação.

Na maioria do tempo de estágio, a autora acompanhou a Dra. Nazaré Cunha na observação de citologias e posterior escrita e envio dos relatórios de diagnóstico, tendo sido esse o foco principal do período de estágio, adquirindo competências na observação ao microscópio dos diferentes campos de ampliação (manuseamento das diferentes objetivas, adaptação do condensador, observação com ou sem imersão), identificação de células normais e anormais para cada localização anatômica, percepção diagnóstica de presença de lesões pelo conteúdo celular de cada amostra, com identificação e classificação das mesmas.

2. Revisão Bibliográfica de Doença Degenerativa da Válvula Mitral

2.1. Introdução

2.1.1. Definição de DMVM

A Doença Mixomatosa da Válvula Mitral (DMVM) é a doença cardíaca adquirida mais comum na espécie canina (Smith, Tilley, Oyama, & Sleeper, 2015). Representa aproximadamente, 75% das doenças cardíacas em cães adultos (López-Alvarez et al., 2015; M. J. Mattin et al., 2015; Swift, Balbin, & Cripps, 2017). Foram propostas numerosas denominações para esta doença, de acordo com os seus sinais clínicos e patológicos. Entre elas degeneração mixomatosa valvular, degeneração mucóide, endocardiose, doença valvular crônica e doença degenerativa valvular (Smith et al., 2015).

Esta doença progressiva é caracterizada por uma afeção da válvula cardíaca atrioventricular esquerda, denominada por válvula mitral (Atkins et al., 2009). Na maioria dos casos ocorre isolada (62%), ou associada à válvula atrioventricular direita ou tricúspide (33%). De forma menos frequente (2,5%), pode haver envolvimento da válvula semilunar aórtica (Fox, 2012).

2.2. Epidemiologia

2.2.1. Prevalência

2.2.1.1. Espécie

A DMVM é a doença cardíaca adquirida mais comum na espécie canina, representando uma percentagem de mais de 70% das doenças cardíacas. A sua ocorrência é rara na espécie felina. Quando esta se manifesta, raramente atinge a fase clínica (Gordon, Saunders, & Wesselowski, 2017; Meurs et al., 2018; Parker & Kilroy-Glynn, 2012; Smith et al., 2015).

Aproximadamente 75% da população canina com insuficiência cardíaca apresenta sinais de regurgitação da válvula mitral, uma consequência da doença mixomatosa valvular mitral (Fox, Sisson, & Moise, 1999).

2.2.1.2. Idade

Em cães de raça pequena, a incidência de DMVM aumenta com a idade, sendo referida uma grande prevalência em cães com 4-5 anos de idade (Borgarelli; Eric Zini, et al/ 2004). Mais de 85% dos casos ocorrem em cães geriátricos com idades superiores a 13 anos (Buchanan & W., 1977; Keene et al., 2019; Smith et al., 2015).

A prevalência de casos detetados *post-mortem* é maior do que a detetada em vida, cuja percentagem é de 58% de cães com mais de 9 anos, ou, se presentes alterações valvulares ligeiras, observam-se em mais de 90% dos cães com 13 anos ou mais (Smith et al., 2015). No entanto, há uma grande variabilidade quanto aos estudos de necrópsia relativamente à especificidade de idades, uma vez que é difícil diferenciar as alterações com espessamento relacionado com o envelhecimento valvular, daquelas resultantes de alterações patológicas (Gordon et al., 2017).

Na raça Cavalier King Charles Spaniel (CKCS), o aparecimento da doença pode ocorrer numa idade muito jovem, mas a progressão desde a fase subclínica até ao aparecimento de sinais de insuficiência cardíaca parece ser semelhante à maioria dos cães de pequeno porte (Gordon et al., 2017; Madsen et al., 2011; Petric, 2015). Estudos indicam que 50% dos CKCS estão afetados pela doença em idades compreendidas entre os 6-7 anos, e praticamente 100% da população tem a doença aos 11 anos de idade (Menciotti et al., 2018). Em Daschunds, é expectável que aproximadamente 50% desenvolvam sopro aos 10 anos de idade (Lisbeth H. Olsen, Merete Fredholm, 1999).

2.2.1.3. Género

Na bibliografia descrita existe uma maior incidência de DMVM em machos, quando comparado com fêmeas (Smith et al., 2015), sendo aproximadamente 1,5 vezes mais frequente nos machos (Aupperle & Disatian, 2012; Atkins, et al, 2009).

2.2.1.4. Raças

Estudos epidemiológicos começaram por descrever uma prevalência elevada de DMVM em raças condrodistróficas, incluindo Cocker Spaniels, Daschunds e Beagles (Buchanan & W., 1977). As raças pequenas representam a maioria dos casos descritos nos estudos; Caniche miniatura, Lulu da Pomerânia, Yorkshire terrier, Schnauzers, Fox Terrier (Valérie Chetboul & Tissier, 2012; Nelson, Richard W., Couto, 2014; Smith et al., 2015), Chihuahuas, Pinscher Miniatura, Whippet e Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) (Gordon et al., 2017; Thrusfield. & Aitken., 1985).

A raça com maior incidência no desenvolvimento e rácio de progressão da DMVM é o CKCS. Aproximadamente 90% da população desenvolve sinais de DMVM até aos 10 anos de

idade. Esta percentagem varia para 50% quando falamos dos Daschunds (Lisbeth H. Olsen, Merete Fredholm, 1999; Parker & Kilroy-Glynn, 2012; Pedersen, Lorentzen, & Kristensen, 1999; Serfass et al., 2006; Swift et al., 2017).

2.2.1.5. Porte corporal

A maior parte dos cães com DMVM são de raça pequena (<20kg). Apesar de uma menor prevalência, esta doença também está descrita em cães de raça grande (Borgarelli & Buchanan, 2012; Atkins, et al, 2009; Keene et al., 2019; Orton et al., 2012). Esta prevalência pode ser fundamentada pelo facto de cães de raça pequena e raça *toy* apresentarem um rácio tamanho corporal/tamanho silhueta cardíaca elevado, levando a uma maior incidência do que em cães grandes (Parker & Kilroy-Glynn, 2012).

Em raças de pequeno porte existe um desenvolvimento e progressão da doença mais lento, comparativamente com raças de grande porte. Nestes últimos, o aparecimento e desenvolvimento da doença aparenta ser mais rápido e com prognóstico mais reservado (Atkins, et al, 2009; Borgarelli, et al, 2004).

Nos CKCS foi proposta uma relação inversamente proporcional entre o peso corporal e o prolapso da válvula mitral. A bibliografia descreve que, em cães de raça pequena, é possível a determinação de uma correlação negativa entre as dimensões (largura e perímetro) do tórax do animal e o prolapso da válvula mitral. Assim, é sugerido que o estreitamento da caixa torácica predispõe a um prolapso da válvula mitral e a DMVM. Esta predisposição é justificada pelo menor espaço que a câmara cardíaca dispõe para o seu normal funcionamento e acondicionamento (Buchanan, 2000; Lisbeth H. Olsen, Merete Fredholm, 1999).

2.3. Etiologia

A etiologia da DMVM ainda é pouco clara (Aupperle & Disatian, 2012; Gordon et al., 2017; Olsen, Fredholm, 1999). Existem, contudo, diversas teorias que tencionam fundamentar o seu aparecimento.

2.3.1. Tecido conjuntivo

Estudos recentes têm sugerido que a DMVM pode ter como principal fundamento uma alteração na organização do colagénio sistémico (Abbott, 2016; Borgarelli et al., 2012; Hadian, Corcoran, & Bradshaw, 2010; Smith et al., 2015), tendo sido estabelecida uma ligação

genética para a degenerescência do colagénio intersticial, ao redor dos cardiomiócitos (Dillon et al., 2012; Madsen et al., 2011). Esta situação produz alterações no aparelho valvular mitral, tanto nos constituintes celulares, como na matriz extracelular (Atkins et al., 2009).

Esta alteração é verificada nas raças condrodistróficas, com elevada incidência de DMVM, em que surgem afeções extra-cardíacas associadas a estas alterações, nomeadamente, degenerescência dos discos intervertebrais, processos degenerativos dos ligamentos cruzados e também traqueobroncomalácia, todas elas por anomalias ao nível do colagénio integrante na matriz do tecido conjuntivo (Abbott, 2016; Aupperle & Disatian, 2012). Outras referências na bibliografia indicam que este desalinhamento das fibras de colagénio e elastina e a interferência na sua normal produção pode ser justificado pelo excesso de produção de componentes celulares e da matriz extracelular. Em cães e no Homem verificou-se que existia uma excessiva acumulação de metaloproteinases, glicosaminoglicanos e proteoglicanos na válvula afetada (Han et al., 2013; Madsen et al., 2011). Este fator pode contribuir para a sua degeneração, por (Fox et al., 1999).

O aumento do cortisol circulante, motivado por stress, parece ser um fator desencadeador de alterações na regulação de colagénio. Isto deve-se a um aumento da inibição da collagenase, a enzima que provoca a lise do colagénio, alterando o processo da sua degradação (Fox et al., 1999).

2.3.2. Predisposição genética

Na bibliografia existem estudos, maioritariamente em raças de pequeno porte como CKCS e Daschunds, que visam demonstrar a correlação entre a componente genética de um indivíduo e o desenvolvimento de DMVM.

Em cães de raça pura existem padrões genéticos específicos, havendo uma predisposição para o desenvolvimento de doenças limitadas a cada raça, ou partilhadas por algumas raças de características semelhantes entre si. O conhecimento dos aspetos individuais de cada raça pode ser um fator determinante para avaliação dos fatores de desenvolvimento e progressão de DMVM e para uma melhor elaboração de planos preventivos e de possível terapêutica desta doença (Olsen, Fredholm, 1999; Swift et al., 2017).

Recentemente, a DMVM é descrita como uma doença familiar, de padrão hereditário poligénico (French et al., 2012; Lewis, Swift, Woolliams, & Blott, 2011; Olsen, Fredholm, 1999; Madsen et al., 2011). Para a sua transmissão colaboram múltiplos genes, havendo um limiar mínimo de expressão para que se desenvolva. O limiar de atuação destes genes é mais baixo em machos do que em fêmeas, daí que a sua incidência em cães do género masculino seja maior (Aupperle & Disatian, 2012; Fox, 2012; Madsen et al., 2011; Parker & Kilroy-Glynn,

2012). Este grupo de genes parece desempenhar um papel importante na composição e produção do tecido conjuntivo e deposição de proteoglicanos, fatores importantes intervenientes no desenvolvimento de DMVM (Madsen et al., 2011).

Para além disso, os trabalhos de Parker e Kilroy-Glynn encontraram uma associação entre o conjunto de genes relacionado com o desenvolvimento cardíaco e os genes intervenientes no crescimento corporal. Os genes responsáveis pelo desenvolvimento das válvulas cardíacas encontram-se muito próximos ao *loci* de crescimento ósseo. Uma vez que todas as raças de porte pequeno, as mais predispostas para DMVM, passaram pelas mesmas mutações genéticas que levaram ao seu tamanho reduzido, estas vão carregar entre si os mesmos genes que aumentam a suscetibilidade para doença valvular (Parker & Kilroy-Glynn, 2012).

Relativamente à raça epidemiologicamente mais prevalente, o CKCS, foi comprovada a existência de dois *loci* que evidenciam o facto de esta doença ser de carácter poligénico (Madsen et al., 2011; Menciotti et al., 2018). Noutras publicações, relacionou-se a população de CKCS com a presença de sopro cardíaco, comprovando-se a sua heritabilidade (Lewis et al., 2011).

A DMVM na espécie canina apresenta inúmeras características semelhantes às descritas em Medicina Humana. A fase silenciosa prolongada da doença, o risco de desenvolvimento da doença associada ao aumento da idade, os dados patológicos semelhantes, são alguns dos exemplos. No entanto, num estudo de Meurs et al., realizado recentemente, não se obtiveram semelhanças entre as componentes genéticas estudadas nas raças CKCS e Daschund e o Homem (Aupperle & Disatian, 2012; Meurs et al., 2018; Pedersen et al., 1999).

Recentemente, foi descoberto que a morfologia da válvula mitral em cães saudáveis da raça CKCS difere da morfologia em cães saudáveis de outras raças. Mais concretamente, a válvula mitral dos CKCS tem uma conformação mais plana do que nas outras raças. Apesar de se ter evidenciado experimentalmente que este aplanamento valvular será responsável pelo acrescido stress da válvula, este aumento no stress é também explicado por alterações na geometria dos folhetos valvulares. O acrescido stress sofrido pela válvula mitral tem um papel importante na patogenia e progressão da DMVM. Tem sido correlacionado *in vitro* uma maior expressão de fatores desencadeadores da doença, como proteínas (α -actina do músculo liso e metaloproteinases da matriz), marcadores condrogénicos (como proteína morfogénica do osso e colagénio tipo II) e síntese de serotonina endógena (regulação de triptofano hidroxilase) (Menciotti et al., 2018).

Em Daschunds, foi estimada uma relação entre o tipo de pelagem e o aparecimento da doença, em que se observou uma maior incidência em cães de pelagem mais longa. Sendo que é raro o cruzamento de cães da mesma raça com pelagens diferentes, isto pode traduzir-

se num padrão genético de expressão da doença nesta raça. Foi também interligada a intensidade e gravidade do sopro nos progenitores com a geração seguinte, comprovando-se a transmissão genética da mesma (Olsen, Fredholm, 1999; Serfass et al., 2006).

Outras raças têm vindo a ser alvo de pesquisa genética, como no caso dos Whippets que, apesar de ser uma raça considerada de grande porte, tem elevada prevalência para DMVM. Verificou-se, igualmente, a presença de um *loci* despoletante de alterações valvulares (Stern et al., 2015).

Em 2019, foram obtidos resultados em raças como o Maltês e o Caniche Miniatura. Na raça Maltês, mesmo com um número limitado de casos, demonstrou ser uma doença suficientemente homogénea, de carácter poligénico, e foi analisada por ser uma das raças mais prevalentes na Coreia (Lee, Song, et al, 2019). Nos Caniches Miniatura, uma das raças pequenas mais prevalentes (Borgarelli & Buchanan, 2012; Han et al., 2013), os cães afetados aparentavam ter um comprimento valvular superior ao normal, mas não foi possível concluir a correlação genética (Meurs et al., 2019).

2.3.3. Outras causas

Existem ainda diversos fatores que podem contribuir para o desenvolvimento da DMVM, para além da componente genética descrita. Entre eles, a nutrição, processos inflamatórios, fatores moleculares e neurohormonais (Buchanan & W., 1977; Lewis et al., 2011).

Foram identificadas associações à DMVM como uma doença secundária a situações de stress, hipertensão arterial, hipoxia, infeção bacteriana e alterações endócrinas (Fox et al., 1999). A interação entre mecanismos de stress com a ação de enzimas e moléculas sinalizadoras - incluindo metaloproteinases, serotonina, fator de crescimento, entre outras - podem levar a uma expressão genética modificada e induzir mais fatores de crescimento. Para todas estas modificações contribui, ainda, o aumento das tensões valvulares e conversão de células valvulares intersticiais para células miofibroblásticas (Smith et al., 2015).

Os estímulos mecânicos refletem-se como um fator etiológico na DMVM, já que o aumento de sobrecarga do volume do coração esquerdo pode ser um estímulo mecânico para que as células mesenquimatosas respondam com a renovação da sua matriz extracelular (Orton et al., 2012).

Estudos recentes testaram a influência de alguns biomarcadores no aparecimento de DMVM, como foi o caso da serotonina, mais concretamente a *5-hidroxitriptamina* (5-HT), que já havia sido estudada no Homem como um fator interveniente no aparecimento de insuficiência cardíaca. Nestes estudos, os autores referem que os níveis de 5-HT em cães

com alterações degenerativas da válvula mitral são mais baixos do que em cães saudáveis, sendo este valor um pouco mais elevado em CKCS. Estes resultados podem sugerir que este biomarcador tenha influência no desenvolvimento fisiopatológico da doença. Apesar destes resultados, são necessários estudos mais concretos para fomentar esta hipótese (Arndt et al., 2009; Ljungvall et al., 2013; Orton et al., 2012).

Paralelamente, foi testado o papel da trimetilamina (TMAO), sendo observado que a sua concentração sanguínea está mais elevada em canídeos com DMVM clínica ou ICC, em comparação com a população de controlo (cães saudáveis), e em comparação com cães com DMVM subclínica. O mesmo acontece com os seus precursores, L-carnitina e colina. Em cães com DMVM subclínica e cães saudáveis, não existiram diferenças nos valores de TMAO. São necessários mais estudos para comprovar esta correlação (Karlin, Rush, & Freeman, 2019; Suzuki, Heaney, Bhandari, Jones, & Ng, 2016).

Outras evidências destacam um péptido vasoativo, a endotelina, como um fator envolvido na etiologia de DMVM. Detetou-se que, os folhetos valvulares que apresentam degenerescência, apresentavam maior densidade de recetores de endotelina do que em válvulas saudáveis, o que fundamenta o aparecimento da doença e também o seu agravamento (Abbott, 2016; Menciotti et al., 2018).

2.4. Fisiadoença

2.4.1. Alterações anatomopatológicas

Na DMVM existem alterações macroscópicas visíveis nos dois folhetos da válvula mitral, caracterizadas como opacidade e espessamento progressivo dos folhetos, inicialmente presente apenas no terço distal dos folhetos valvulares, progredindo para um espessamento difuso e nodular generalizado. As cordas tendinosas apresentam simultaneamente alterações macroscópicas descritas como deformação e alongamento destas estruturas (Fox, 2012; Häggström, Duelund Pedersen, Vet Sci, & Kvart, 2004).

As alterações descritas são secundárias a mecanismos fisiopatológicos de resposta a um estímulo nocivo. No cão, tal como descrito no Homem, existe um aumento de células, infiltração de glicosaminoglicanos (GAG) e células intersticiais valvulares (VIC), assim como uma desorganização da estrutura valvular, nomeadamente na disposição de colagénio e diferenciação de VIC e células endoteliais valvulares (VEC). Ocorrem também processos de calcificação da matriz extracelular (Akhtar, Meek, & James, 1999; Aupperle & Disatian, 2012; Atkins, et al, 2009; Durbin & Gotlieb, 2002). As células intersticiais valvulares (VIC) são células

que intervêm em processos de reparação valvular. Na DMVM, estas células podem sofrer mudanças morfológicas ao nível do tipo celular, que pode alterar de fibroblasto quiescente para miofibroblastos ou células de fenótipo de músculo liso (Durbin & Gotlieb, 2002; Fox, 2012).

Do ponto de vista histológico, no cão, a face *atrialis* da válvula mitral é a primeira a ser afetada, com amplificação e dispersão dos componentes de matriz, colagénio tipo VI e laminina. Com a progressão da doença, existe um aumento da infiltração de glicosaminoglicanos (GAG) e há uma consequente invasão das outras camadas estruturais da válvula (Aupperle et al., 2009). Na face *atrialis* e face esponjosa, o colagénio tipo I e III sofre uma alteração estrutural, sendo substituído por uma rede fibrilar pouco coesa. Em fases mais avançadas da DMVM, existe uma acumulação periférica de fibronectina, originando lesões nodulares (Aupperle et al., 2009). Outras lesões incluem expansão progressiva da face esponjosa com aumento de matriz extracelular, infiltração de GAG e proteoglicanos e proliferação de uma substância edematosa. Posteriormente, pode ocorrer a rutura da camada fibrosa, deixando de se distinguir estas duas camadas individualmente (Fox, 2012; Hadian et al., 2010; Häggström et al., 2004).

A acumulação de GAG leva a uma desintegração dos grupos de colagénio, ocorrendo simultaneamente a fragmentação das fibras elásticas, e consequente alteração da estrutura valvular. Este processo observa-se igualmente nas cordas tendinosas (Akhtar et al., 1999; Aupperle & Disatian, 2012). As cordas tendinosas tornam-se mais espessas na região proximal à inserção do folheto, podendo este processo, em alguns casos, afetar a corda tendinosa em toda a sua extensão. A parede atrial e ventricular podem apresentar alterações histopatológicas como fibrose ou aterosclerose, e eventualmente atrofia dos miócitos. (Falk et al., 2013)

Em suma, todas estas modificações degenerativas valvulares e da parede atrial e ventricular esquerda, culminam numa aposição ineficaz dos folhetos valvulares. Secundariamente, durante a sístole ventricular, ocorre regurgitação de sangue para o átrio esquerdo – regurgitação mitral. A insuficiência da válvula mitral leva a uma sobrecarga de volume do átrio e ventrículo esquerdo, e consequente dilatação atrial e ventricular – hipertrofia excêntrica (Connell, Han, & Grande-Allen, 2012; Petric, 2015). Nesta fase, existe uma maior propensão para o desenvolvimento de sinais clínicos de insuficiência cardíaca (Häggström et al., 2004; Janus et al., 2016; Petric, 2015).

2.4.2. Alterações fisiopatológicas

Em estádios iniciais da DMVM, a válvula mitral mantém a sua função, sem presença de sopro cardíaco e sem alterações hemodinâmicas associadas. Progressivamente, existe uma incompetência da válvula mitral, levando ao aparecimento de sopro cardíaco secundário a uma percentagem do volume de ejeção do ventrículo esquerdo para o átrio esquerdo – regurgitação mitral (RM). Nesta fase, evitando a diminuição do débito cardíaco há um contrabalanço associado a mecanismos neuroendócrinos, renais e mecanismos da Lei de Frank-Starling. Estes mecanismos compensatórios mantêm o normal débito cardíaco durante um longo período de tempo (Fox, 2012).

O volume mitral regurgitante ou regurgitação mitral (RM) depende de fatores como a dilatação do anel fibroso valvular ou área do orifício regurgitante (*Regurgitant orifice area* – ROA), o gradiente de pressão da entre ventrículo esquerdo (VE) e átrio esquerdo (AE) e a duração da sístole. O ROA, a componente mais importante da RM, pode ser modulado pela terapêutica instituída na DMVM, nomeadamente diuréticos, vasodilatadores e fármacos inotrópicos positivos, uma vez que vão promover a diminuição do VE e aumentar o encurtamento das fibras do miocárdio (Fox, 2012; Haggstrom, Kvart, 1995; Smith et al., 2015).

A RM aumenta a pressão no átrio esquerdo, que potencialmente resulta em dilatação atrial. O fluxo pulmonar retrógrado ocorre como consequência de um aumento da RM, associado à insuficiência da válvula mitral. Secundariamente, o ventrículo em diástole é preenchido pelo sangue proveniente da circulação pulmonar e pelo volume de sangue secundário à RM, traduzido como uma sobrecarga de volume (Carabello, 2008; Smith et al., 2015).

Numa primeira fase, em que há uma ligeira RM ou RM primária, não são induzidas alterações aparentes no tamanho e função cardíaca. O volume de ejeção é mantido, e a RM ligeira é tolerada pelo AE. Com a progressão das lesões valvulares associadas à DMVM, existe um aumento do volume regurgitante associado ao volume de ejeção ventricular. A manutenção do volume de ejeção correto é garantida pela ativação de mecanismos compensatórios cardíacos e não cardíacos, nomeadamente renais, humorais e vasculares (Häggstrom et al, 2010). A pressão elevada no final da diástole (*end-diastolic pressure* ou pré-carga) e o volume elevado no ventrículo esquerdo têm como consequência uma dilatação e hipertrofia do ventrículo esquerdo. Estes mecanismos visam aumentar a força de contração e aumentar o volume de ejeção, mantendo-se uma fase compensatória (Dillon et al., 2012; Häggström et al., 2004; Petric, 2015; Smith et al., 2015).

A hipertrofia do VE, secundária à sobrecarga de volume continuada, está associada a fenómenos patológicos de remodelação cardíaca e diminuição de contratilidade cardíaca,

aumentando o risco de insuficiência cardíaca congestiva e morte súbita (Häggstrom et al, 2010).

A progressiva gravidade da regurgitação mitral (RM), leva a um aumento da pressão de enchimento ventricular (*LV filling pressure*). Elevadas pressões de enchimento refletem-se de forma retrógrada, aumentando a pressão das veias pulmonares e potenciando o início do desenvolvimento de edema pulmonar, culminando numa síndrome de insuficiência cardíaca congestiva (Abbott, 2016; Dillon et al., 2012; Häggström et al., 2004; Smith et al., 2015). A silenciosa progressão da DMVM e o tardio desenvolvimento de edema pulmonar depende do tamanho do AE, assim como da *compliance* da parede atrial esquerda face ao aumento do volume de sangue regurgitante. Outro dos fatores que possivelmente atrasa o aparecimento de edema pulmonar é o desenvolvimento de uma drenagem linfática mais eficaz no interstício pulmonar associado à hipertensão pulmonar venosa crónica (Smith et al., 2015).

Em casos graves de DMVM existe, tal como citado anteriormente, o desenvolvimento de insuficiência cardíaca (IC). A IC é um síndrome caracterizado pela disfunção cardíaca, resultado da libertação de fatores neuroendócrinos que contribuem para a sua progressão (Smith et al., 2015). O desenvolvimento deste síndrome ocorre quando os mecanismos hemodinâmicos e neurohumorais não são capazes de restabelecer a função cardíaca normal (Packer, 1992). Os mecanismos compensatórios incluem os seguintes: (i) sistema nervoso simpático (SNS), (ii) sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), (iii) diversos péptidos (vasopressina (ADH), péptidos natriuréticos, endotelina-1 e a adrenomedulina) e (iv) citocinas (TNF- α , IL-1 e IL-6) (A Boswood, 2007; Morais, H., Schwartz D., 2010.; Middlekauff & Mark, 1998; Triposkiadis et al., 2009)

Embora inicialmente benéficos, a ativação prolongada destes mecanismos compensatórios, nomeadamente a ativação crónica do SNS, conduz à hipertrofia do miocárdio, contribuindo para a remodelação cardíaca, e promoção do aparecimento de arritmias e morte celular precoce dos cardiomiócitos, seja por necrose ou apoptose celular e um aumento da necessidade de aporte de oxigénio (Arndt et al., 2009; Morais, H., et al, 2010).

As causas IC, de acordo com as diversas afeções subjacentes, podem ser agrupadas da seguinte forma: (i) insuficiência do miocárdio, (ii) sobrecarga de pressão, (iii) sobrecarga de volume, (iv) diminuição da função ventricular, (v) alterações do ritmo cardíaco e (vi) aumento do débito cardíaco (Dukes McEwan, 1998).

Em estadios tardios de DMVM podem existir complicações graves associadas ao processo degenerativo crónico. A rutura de uma corda tendinosa ou a rutura do átrio esquerdo por excessiva sobrecarga de volume traduz-se num agravamento do prognóstico da doença. Quando existe rutura de uma corda tendinosa, há um rápido desenvolvimento de edema pulmonar e ICC aguda, por alteração súbita da conformação do ventrículo esquerdo, e consequente redução da função sistólica (Borgarelli & Buchanan, 2012; Fox, 2012).

A rutura do átrio esquerdo, embora pouco frequente, pode ocorrer em fases avançadas de doença. Uma vez que a RM é bastante grave nesta fase, existem lesões na parede do AE associadas à força e velocidade do fluxo. Estas lesões são caracterizadas por lesões fibróticas focais denominadas *jet lesions*. A menor distensibilidade e compliance do AE pode levar à rutura desta câmara cardíaca. Uma das consequências desta rutura pode ser um hemopericárdio, com tamponamento cardíaco associado (Fox, 2012).

2.5. Diagnóstico

2.5.1. Sinais clínicos

A DMVM permanece subclínica em cães na maioria do decurso da doença (Chetboul & Tissier, 2012; Petric, 2015), tornando assim imprevisível o aparecimento de sinais clínicos e desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (Borgarelli et al., 2012; Chapel, Scansen, Schober, & Bonagura, 2018; Ljungvall, Rishniw, Porciello, Ferasin, & Ohad, 2014).

Um sopro cardíaco esquerdo é frequentemente detetado na consulta de rotina acidentalmente, sendo posteriormente investigado e diagnosticada a DMVM (Abbott, 2016).

Os sinais clínicos relacionados com a presença e gravidade das alterações fisiopatológicas podem ser agrupados da seguinte forma: (i) elevada pressão no interior do átrio esquerdo e aumento da pressão nas veias pulmonares, resultando em taquipneia ou dispneia e tosse, causada pelo edema pulmonar e compressão do brônquio principal; (ii) redução do débito cardíaco do ventrículo esquerdo e direito, que resulta em fraqueza e intolerância ao exercício; (iii) insuficiência cardíaca direita, observada como ascite e derrame pleural; (iv) descompensação aguda associada a edema pulmonar fulminante ou arritmia (Morais, et al, 2010).

O sinal clínico mais frequentemente descrito na bibliografia é a tosse (Muzzi, Araújo, & Lázaro, 2009). Apesar deste sinal clínico não ser específico de doença cardíaca, deve ser investigado com a finalidade de distinguir causas cardíacas e extra cardíacas para a tosse (Häggstrom, et al, 2010). Dependendo da causa subjacente, a tosse pode apresentar diferentes formas. Se estiver associada a compressão brônquica, por dilatação atrial grave, esta tosse pode ser seca e áspera. Se a sua origem for secundária a edema pulmonar, a tosse é produtiva e associada a outros sinais clínicos, como intolerância ao exercício e taquipneia (Abbott, 2016). Par além dos sinais clínicos anteriormente descritos, pode ser notada agitação e inquietação noturna, associada a posição ortopneica. Em casos graves, podem ser audíveis ruídos respiratórios (Häggstrom et al, 2010).

Ocasionalmente, a síncope pode ser um sinal clínico primário em cães com DMVM. Este sinal clínico caracteriza-se por uma perda de consciência transitória, subjacente a uma diminuição súbita da perfusão cerebral. A síncope pode ainda estar associada a taquiarritmias, mas o decurso do evento geralmente é descrito por síncope vasovagal (Häggstrom et al, 2010; Abbott, 2016).

Todos estes sinais clínicos podem ocorrer simultaneamente ou posteriormente a outros sinais como taquipneia, dispneia, ortopneia, perda de apetite e letargia (Muzzi et al., 2009). Em casos mais graves a intolerância ao exercício, cianose, mucosas pálidas ou sinais de má perfusão estão geralmente presentes (Fox et al., 1999; Muzzi et al., 2009).

Por todas estas consequências deletérias da DMVM, e pela sua elevada prevalência, o seu diagnóstico precoce e preciso e a monitorização da progressão da doença são importantes para a predição do risco de descompensação cardíaca e avaliação do prognóstico da doença (Chetboul & Tissier, 2012).

2.5.2. Exame físico

O exame físico, nomeadamente a auscultação cardiorácica, é um dos pontos de maior importância na suspeita e posterior diagnóstico de doentes com DMVM.

Deve ser realizado um exame físico dirigido, focando a avaliação de componentes importantes no sistema cardiovascular, nomeadamente, veias sistémicas, pulso arterial sistémico, observação do tórax e região pré-cordial e região abdominal, que podem apresentar alterações que nos direcionam para determinado diagnóstico (Ware, 2011; Stern et al., 2015).

Um dos sinais mais comuns na DMVM é o sopro cardíaco. Um sopro cardíaco sistólico, de intensidade variável, com um ponto de máxima intensidade (PMI) no 5º espaço intercostal esquerdo é característico desta doença (Fox et al., 1999; Muzzi et al., 2009). O sopro cardíaco é, inicialmente, descrito como mesossistólico progredindo para holossistólico (Abbott, 2016; Borgarelli & Buchanan, 2012). Uma vez que o sopro cardíaco audível do lado direito do tórax, pode ser primário ou irradiado, é importante avaliar a presença de sinais de doença cardíaca direita associadas à hipertensão pulmonar (HP), como cianose, pulso jugular ou distensão jugular e ascite (Abbott, 2016; Chetboul et al., 2009).

Em cães de raça pequena e de idade avançada, existe uma elevada probabilidade de a origem do sopro cardíaco ser secundária a DMVM (Abbott, 2016). No entanto, não nos permite fazer o diagnóstico definitivo, uma vez que doenças como Cardiomiopatia Dilatada

(CMD) e estenose aórtica, podem apresentar sopro cardíaco como achado clínico (Abbott, 2016).

O sopro cardíaco é caracterizado de acordo com a intensidade, sendo distribuído numa escala composta por níveis de I a VI (Haggstrom, Kvart, & Hansson, 1995; Ljungvall et al., 2014).(Tabela 2)

I	Ligeiro	Sopro fracamente audível, com mínima radiação
II	Ligeiro	Sopro muito ligeiro, mas audível, que irradia mais do que I
III	Moderado	Sopro facilmente audível, mas de baixa intensidade, que irradia facilmente
IV	Moderado	Sopro de intensidade moderada, sem frémito, que irradia facilmente
V	Grave	Sopro de intensidade alta, com frémito, audível por todo o tórax
VI	Grave	Sopro de intensidade bastante elevada, audível mesmo com o estetoscópio afastado do tórax

Tabela 2 - Escala de classificação do sopro cardíaco. (Ettinger & Feldman, 2010).

Um estudo, realizado em cães de raça pequena com DMVM, demonstrou que é importante classificar o sopro cardíaco segundo a sua intensidade - leve, moderado, alto e com frémito - como forma de o correlacionar com a gravidade da doença (Ljungvall et al., 2014).

Em termos de sons cardíacos audíveis, o primeiro som (S1) corresponde ao encerramento das válvulas atrioventriculares (AV). Devido ao aumento da amplitude do orifício de regurgitação e ao elevado gradiente de pressão entre o átrio e o ventrículo esquerdo, este som encontra-se aumentado em doentes com DMVM (Haggstrom et al., 1995; O’Gara et al., 2008). Este é seguido do som S2 (correspondente ao fecho das válvulas aórtica e pulmonar) que, na DMVM, está um pouco mais baixo que S1. Em cães saudáveis, o terceiro som S3 (produzido pela vibração provocada por um rápido enchimento ventricular) e o som S4 (produzido durante a sístole atrial), não são audíveis. O S3 ocorre em doentes com sopros de alto grau e regurgitação mitral grave, sendo um indicador de insuficiência do miocárdio (Smith et al., 2015). O terceiro som não deve ser confundido com um som *click*. Este último é um som mesossistólico de curta duração e alta frequência, que também pode estar associado ao prolapso da mitral. É mais intenso do que o ruído de galope (S3), mas associado a estadios iniciais de DMVM (Haggstrom et al., 2010; Abbott, 2016).

No caso de DMVM não associada a ICC, os sons pulmonares não devem apresentar alterações. Podem revelar ligeiras crepitações difusas ou fervores húmidos, mais marcadas no final da inspiração, associados à presença de edema pulmonar (Fox et al., 1999; Muzzi et al., 2009). Apesar de os ruídos pulmonares e a tosse serem sinais clínicos associados a

doença cardíaca, existem causas extra cardíacas que podem provocar os mesmos sinais. A doença primária do trato respiratório, como colapso da traqueia e bronquite crônica, são comuns no grupo de doentes afetados pela DMVM (Abbott, 2016).

As mucosas geralmente não apresentam alterações, podendo em alguns casos apresentar alterações na cor (cianóticas, cinzentas) em casos de IC grave. Alterações como ascite e distensão da veia jugular são pouco comuns, mas com a progressão de DMVM existe o desenvolvimento de hipertensão pulmonar e taquiarritmias, promovendo IC direita. Nestes doentes, existe frequentemente hepatomegália e esplenomegália associadas (Häggstrom et al, 2010).

Um estudo realizado por Crosara et. al, demonstrou que as arritmias são comuns em cães com DMVM em diferentes níveis de ICC, sendo que as mais comuns são as taquiarritmias supraventriculares por dilatação atrial esquerda. A fibrilação atrial reflete um estado mais avançado de dilatação atrial, e as arritmias ventriculares são associadas à dilatação ventricular esquerda com fibrose do miocárdio (Crosara et al., 2010; Smith et al., 2015). A presença de arritmias está raramente associada a outros sinais clínicos, como fraqueza, colapso ou síncope (Crosara et al., 2010).

2.5.3. Biomarcadores

Os biomarcadores são determinantes para o diagnóstico, progressão e avaliação da resposta à terapêutica. Um biomarcador é descrito como uma característica objetivamente quantificada e avaliada como indicador de processos biológicos, patológicos ou respostas farmacológicas a uma determinada terapia (Abbott, 2016). Como exemplos de biomarcadores sanguíneos correlacionados com doença cardíaca destacam-se as troponinas cardíacas, péptidos natriuréticos - péptido atrial natriurético (ANP) e péptido natriurético tipo B (BNP), endotelina e adrenomedulina (Abbott, 2016).

Os biomarcadores cardíacos podem ser divididos como marcadores de (i) lesão do miocárdio e (ii) stress do miocárdio (Schober, 2010). Os péptidos natriuréticos (ANP e NT-proBNP) são marcadores de função e stress do miocárdio, e têm sido frequentemente utilizados em estudos para definir o diagnóstico precoce da doença, estratificação do risco de desenvolvimento de ICC, gravidade e prognóstico da doença, bem como a resposta ao tratamento instituído (V. Chetboul et al., 2009; Eriksson et al., 2014; Oyama, 2009).

O ANP (péptido natriurético atrial) é sintetizado primariamente no átrio, e em menor quantidade no ventrículo, como resposta ao aumento de pressão ou volume na parede atrial e ventricular (Reynolds et al., 2012; Wolf, Gerlach, Weber, Klima, & Wess, 2013).

O péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) é produzido no miocárdio do átrio e ventrículo, em resposta a uma expansão de volume ou sobrecarga de pressão, tal como o ANP, pertencendo à família dos péptidos reguladores da homeostasia dos fluidos (Mark A. Oyama & Singletary, 2010). É um biomarcador funcional que aumenta secundariamente ao estiramento e isquémia dos miócitos devido a doença cardíaca oculta ou clínica (Häggström, 2010). O NT-proBNP é libertado sob a forma de uma pré-hormona, que é imediatamente clivada numa pro-hormona (pro-BNP). Esta, por sua vez, é libertada das células e degradada em dois componentes: (i) BNP C-terminal e (ii) NT-proBNP inativo (Chetboul et al., 2009; Wolf et al., 2013). Esta última forma é biologicamente mais estável, sendo a mais utilizada na prática clínica (Chetboul et al., 2009; Eriksson et al., 2014; Wolf et al., 2013).

Recentemente, o NT-proBNP tem sido associado como um bom indicador de distinção entre doença cardíaca e doença pulmonar primária, em animais que apresentam tosse e dispneia secundária a ICC (Abbott, 2016; Boswood, 2007; Atkins, et al, 2009). Valores deste marcador inferiores a 900 pmol/L indicam uma baixa probabilidade de sinais respiratórios (por exemplo: intolerância ao exercício) serem de origem cardíaca; se forem valores entre 900 e 1800 pmol/L, não é possível distinguir a origem destes mesmos sinais. Valores do NT-proBNP superiores a 1800 pmol/L indicam uma elevada probabilidade de sinais respiratórios terem origem cardíaca (DeFrancesco, 2015). Para além disso, demonstrou ter uma boa correlação entre a concentração sanguínea deste péptido natriurético e os valores das variáveis ecocardiográficas, como o rácio Ae/Ao, FS (fração de encurtamento) e LVIDd (dimensões internas do ventrículo esquerdo em diástole), confirmando ser um indicador de remodelação cardíaca e de disfunção do ventrículo esquerdo (Strunz, Marcondes-Santos, Takada, Fragata, & Mansur, 2017).

O aumento da concentração de NT-proBNP está correlacionado com a progressão clínica e risco de desenvolvimento de ICC, uma vez que, em diversos estudos, os animais com DMVM em fase sintomática, apresentavam concentrações de NT-proBNP mais elevados, comparativamente aos animais assintomáticos ou do grupo de controlo (Wolf et al., 2013). Por outro lado, a diminuição dos seus níveis séricos estava correlacionado com um melhor prognóstico e uma resposta à terapia instituída (Chetboul et al., 2009; Hezzell, Block, Laughlin, & Oyama, 2018; Mattin, Brodbelt, Church, & Boswood, 2018; Reynolds et al., 2012).

Diversos biomarcadores de lesão do miocárdio têm sido utilizados em estudos em Medicina Humana, em doentes com doença cardíaca. Recentemente, em Medicina Veterinária, as troponinas têm vindo a ganhar importância no diagnóstico de lesão cardíaca e como fator de prognóstico. As troponinas são proteínas miofibrilares envolvidas na regulação da interação actina-miosina no sarcómero dos cardiomiócitos, controlando a contração e relaxamento (Falk et al., 2013; Smith et al., 2015). O complexo de troponinas cardíacas é constituído por três subunidades: (i) troponina C (cTNC - subunidade de ligação ao cálcio, que

promove a contração cardíaca), (ii) troponina I (cTnI - subunidade inibitória da contração cardíaca na ausência de cálcio) e (iii) troponina cardíaca T (cTnT - elemento de ligação da tropomiosina) (Schober, 2010; Langhorn & Willesen, 2016). Na prática clínica, a cTnI e a cTnT demonstraram elevada especificidade e sensibilidade para lesão do miocárdio (Baisan, De Rosa, Di Loria, Vulpe, & Piantedosi, 2016). Estudos clínicos revelaram que a troponina I (cTnI) é um excelente biomarcador de lesão cardíaca (Abbott, 2016). Está descrita a elevação da concentração de cTnI em doentes com suspeita ou diagnóstico de miocardites, secundária a etiologia infecciosa, doentes com derrame pericárdico, associado a hemangiossarcoma e em doentes com cardiomiopatia dilatada, podendo, nestes casos, ser um meio de diagnóstico e prognóstico das diversas afeções associadas. No entanto, existem afeções não cardíacas que podem aumentar a concentração de cTnI, são exemplo a torção gástrica, doença renal, traumatismo torácico, sepsis, piómetra e cardiotoxicidade associada à doxorubicina (Baisan et al., 2016; DeFrancesco, 2015; Schober, 2010).

A associação entre o doseamento de troponinas e o NT-ProBNP pode ter uma importância significativa no prognóstico da DMVM (Abbott, 2016).

2.5.4. Radiografia torácica

A radiografia torácica é um elemento importante na abordagem diagnóstica de DMVM e identificação de sinais radiográficos compatíveis com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (Abbott, 2016).

Numa fase precoce da DMVM, a silhueta cardíaca apresenta uma dimensão normal. Com a evolução da doença, existe o desenvolvimento de regurgitação mitral (RM) e as câmaras cardíacas sofrem remodelação, o que se pode traduzir num aumento visível da silhueta cardíaca.

Uma das principais limitações deste meio complementar de diagnóstico é não permitir a visualização das diferentes câmaras cardíacas individualmente (Abbott, 2016). Contudo, o átrio esquerdo (AE), geralmente, pode ser identificado na radiografia. Na projeção lateral, o AE ocupa a área caudodorsal da silhueta cardíaca (Fox et al., 1999).

A principal utilidade da radiografia é no diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva, através da identificação de edema pulmonar cardiogénico. Este edema é secundário a doença cardíaca esquerda, em que se observa dilatação do átrio esquerdo (Abbott, 2016; Häggström et al., 2004). Associada a esta dilatação atrial, e ao desvio vertical da silhueta cardíaca, existe uma elevação dorsal da traqueia. Consequentemente, e com a progressiva dilatação do AE, o brônquio principal é comprimido e sofre um estreitamento. A

traqueia assume assim um posicionamento elevado, paralelo à coluna vertebral (Abbott, 2016; Fox et al., 1999).

A dimensão da silhueta cardíaca pode ser objetivamente medida na radiografia através do *Vertebral Heart Score* (VHS) (Buchanan, 2000; Jepsen-Grant, Pollard, & Johnson, 2013). Para a realização do VHS, na projeção lateral da radiografia, é necessário medir o (i) eixo longo da silhueta cardíaca, da base ao ápice, e o (ii) eixo curto, perpendicular ao eixo longo e na região da entrada da veia cava caudal. Seguidamente, há uma transposição destas duas medidas para a coluna vertebral, a partir da 4ª vértebra torácica, e posicionadas de forma paralela. O número de vértebras abrangidas pela dimensão dos eixos é somado e é então obtido o VHS (Bodh et al., 2016; Buchanan, 2000). Estão descritos diversos intervalos de referência, uma vez que estes valores têm uma variabilidade quanto à raça, género, peso e quanto ao lado do decúbito em que se fizeram as medições (Castro & Silva, 2011; Ghadiri, 2008). O valor médio para um VHS normal proposto por James Buchanan foi de 9.7 ± 0.5 (Buchanan, 2000). Estão descritas variações entre raças, existindo valores de referência para raças específicas, que devem ser tidos em conta nas medições (Bavegems et al., 2005; Bodh et al., 2016; Ghadiri, 2008). Secundariamente à conformação do tórax, os valores de referência diferem dos valores anteriormente mencionados. Cães com o tórax mais curto têm um VHS de 11, e para cães de tórax profundo estão registados valores de VHS de 9.5 (Bücheler & Buchanan, 1995). Contrariamente ao proposto por Buchanan and Bucheler, em 1995, que afirmavam não existirem diferenças significativas dos valores de acordo com o seu posicionamento - decúbito lateral esquerdo ou direito, foi comprovado mais tarde que este facto pode alterar os valores do VHS, devido às variações do posicionamento da silhueta na cavidade torácica, contrações cardíacas e movimentos respiratórios (Bavegems et al., 2005; Bodh et al., 2016; Bücheler & Buchanan, 1995; Ghadiri, 2008). É aconselhado realizar sempre a mesma projeção radiográfica para possível comparação e acompanhamento do doente.

Relativamente à projeção ventrodorsal (VD), a dilatação atrial esquerda pode ser observada como uma protuberância do bordo cranial esquerdo da silhueta cardíaca (Abbott, 2016; Fox et al., 1999). Esta protuberância do AE pode ficar camuflada devido à concomitante dilatação do ventrículo esquerdo (VE) (Fox et al., 1999). Outro dos sinais radiográficos característicos da dilatação do AE, na posição VD, é designado como “*crab sign*” ou “*bowlegged cowboy*” (Abbott, 2016; Fox et al., 1999).

O desenvolvimento de ICC está associado à presença de edema pulmonar. A dilatação venosa, com distensão das veias pulmonares e sua aparência radiopaca, quando comparada com as artérias, sugestiva de congestão pulmonar, precede o edema pulmonar. Este apresenta-se de forma assimétrica e focal, frequentemente no lobo caudal (região peri-hilar). O padrão pulmonar descrito inicialmente é um padrão intersticial, progredindo para padrão

alveolar. Nesta última fase, estamos perante uma ICC grave, que se associa a stress respiratório grave (Abbott, 2016).

Atualmente, o *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM) (Atkins, et al, 2009; Keene et al., 2019), recomenda que todos os doentes com DMVM em estadio B realizem radiografia torácica, para obtenção do VHS, controlo e avaliação da progressão da doença e obter a importância hemodinâmica do sopro cardíaco. Geralmente, nos doentes com DMVM, existe de forma concomitante doença respiratória primária, como colapso traqueal ou bronquite crónica. A realização de um estudo radiográfico permite distinguir a tosse de origem cardíaca e não cardíaca (Castro & Silva, 2011).

Malcom et al. (2018) descreveram recentemente uma nova variável radiográfica, o *Vertebral Left Atrial Size* (VLAS). Esta variável pretende avaliar a dimensão do átrio esquerdo através da radiografia torácica. Os resultados demonstraram uma correlação positiva entre os valores obtidos através do VLAS, quando comparados com as dimensões ecocardiográficas do átrio esquerdo. Assim, a determinação quantitativa do valor do VLAS, poderá ser útil para uma primeira abordagem de médicos veterinários que não disponham de fácil acesso a ecocardiografia (Malcolm, Visser, Phillips, & Johnson, 2018; Sánchez, Prandi, Llabrés-Díaz, Manzanilla, & Bussadori, 2018).

2.5.5. Eletrocardiografia

O eletrocardiograma (ECG) é um método considerado inespecífico para o diagnóstico definitivo de DMVM, devendo ser utilizado apenas como meio complementar de diagnóstico (Häggström, 2010; Muzzi et al., 2009; Soto-Bustos et al, 2017).

No caso de alterações de ritmo, em estadios avançados de DMVM, o ECG é útil para caracterizar e identificar essas alterações. Permite identificar complexos prematuros atriais ou ventriculares, ritmo e frequência cardíaca e arritmias como fibrilhação atrial, taquicardia sinusal, entre outros. De forma indireta, pode ser possível identificar alteração da dimensão das câmaras cardíacas, através da medição de determinadas ondas constituintes do ECG e da avaliação do eixo isoeletrico médio (Abbott, 2016; Petric, 2015).

O critério descrito para avaliação da dilatação atrial esquerda é a duração da onda P, que se traduz numa duração de valor superior a 0.04 segundos, denominada onda *p mitrale* (Fox et al., 1999; Soto-Bustos et al., 2017). A dilatação do ventrículo esquerdo é avaliada através do complexo QRS, sendo obtidos valores de duração superiores a 0.06, ou aumento da amplitude da onda R nas derivações II, III e aVF (Fox et al., 1999).

As alterações mais frequentemente detetadas no ECG associadas a DMVM são arritmias sinusais e fibrilhação atrial, esta última justificada pela dilatação grave do AE (Abbott, 2016; R. Muzzi et al., 2009).

Um método de avaliação mais eficaz para a identificação de arritmias é o Holter, um ECG contínuo durante 24h (Crosara et al., 2010).

Recentemente, o ECG é descrito como uma ferramenta para avaliação do prognóstico de DMVM, assim como de previsão do risco de agravamento e morte súbita (Brüler, Jojima, Dittrich, Giannico, & Sousa, 2018; Rasmussen, Falk, et al, 2012; Lopez-Alvarez, Boswood, et al, 2014).

2.5.6. Ecocardiografia

A ecocardiografia é um meio complementar de diagnóstico de eleição na DMVM, sendo facilmente executado e não invasivo. Este exame permite a identificação precoce de lesões na fase silenciosa da doença, assim como identificar o impacto destas lesões no funcionamento e remodelação cardíaca. Com a ecocardiografia, é possível avaliar o tamanho das câmaras cardíacas, a magnitude do fluxo regurgitante, a extensão da degeneração da válvula mitral, o prolapso valvular, rutura de cordas tendinosas e, até mesmo, hipertensão pulmonar (Chetboul & Tissier, 2012; Häggström et al., 2004; Petric, 2015). Além disso, também é possível classificar a DMVM em leve, moderada e grave, tendo em conta o volume regurgitante e dimensão do AE (R. A. L. Muzzi et al., 2009). Recentemente, o ACVIM estipulou novas linhas de diagnóstico e classificação com base na dimensão do AE e VE (Keene et al., 2019).

As desvantagens deste meio de diagnóstico são o tempo consumido para a realização do exame, o elevado custo e a necessidade de técnicos especializados para a sua execução (Häggström et al., 2004).

Recentemente, houve um progresso nas técnicas ecocardiográficas disponíveis, sendo introduzidas novas técnicas de imagem como o Doppler Tecidual (*Tissue Doppler Imaging* - TDI), Índices de Deformação Miocárdica (*Strain and Strain Rate Imaging*) e Ecocardiografia bidimensional com técnica de rastreamento de pontos (*Two-dimensional speckle tracking echocardiography* - 2D-STE), que permitem monitorizar de forma global ou regional a funcionalidade do miocárdio (Chetboul & Tissier, 2012).

O exame ecocardiográfico deve ser um exame metódico e com um bom poder de observação. Inicialmente devem ser visualizadas, de forma subjetiva, as dimensões das câmaras cardíacas, o seu movimento sistólico e diastólico, assim como o ritmo cardíaco

associado - os denominados parâmetros ecocardiográficos primários de resposta. Seguidamente, devem ser observadas as lesões que contribuem para as observações feitas inicialmente. Devem ser realizadas quantificações pertinentes para classificação e posterior comparação de dados. Por fim, de acordo com os resultados obtidos, em conformidade com os restantes exames de diagnóstico, história clínica e exame físico do doente, deve ser estabelecido o diagnóstico (Kienle, R. D., & Thomas, W. P., 2005).

2.5.6.1. Avaliação bidimensional (2D) e modo M

A doença cardíaca está, frequentemente, associada ao aumento das dimensões do AE e VE. No caso de DMVM, uma das causas mais frequentes de doença cardíaca adquirida no cão, ocorre secundariamente à regurgitação mitral crónica. É importante quantificar as dimensões das câmaras cardíacas esquerdas, uma vez que, em estadios subclínicos, possuem um poder preditivo do risco de ICC, permitem monitorização do doente e introdução de terapia quando necessário, fornecendo um prognóstico a curto e longo prazo (Strohm, Visser, Chapel, Drost, & Bonagura, 2018).

A avaliação bidimensional (modo 2D) permite obter uma primeira imagem global do coração e do seu funcionamento. Classicamente, existem duas incidências: (i) paraesternal direita – composta por diversos cortes - eixo longo com visualização das quatro câmaras, eixo longo com vista do trato de saída do ventrículo esquerdo, eixo curto ao nível da aorta, eixo curto ao nível do trato de saída do VD e eixo curto corte transmitral e transpapilar; e (ii) paraesternal esquerda – cranial e caudal (Boon, 2005, 2016).

Quando se faz a avaliação em modo 2D na DMVM, é muito importante examinar a válvula mitral na sua totalidade, pois as lesões podem estar distribuídas de forma bastante heterogénea. As alterações podem incluir espessamento dos folhetos, formações nodulares e prolapso valvular (Chetboul & Tissier, 2012).

As características típicas da DMVM incluem (i) dilatação do átrio e ventrículo esquerdo, (ii) hipertrofia da parede e do septo interventricular, (iii) aumento da espessura, aparência nodular e prolapso de um ou dos dois folhetos da válvula mitral, (iv) elevação dos parâmetros de função sistólica e (v) movimento hiperdinâmico do septo e parede. Como sinais menos comuns, estão descritos derrame pericárdico, diminuição da função sistólica e rutura das cordas tendinosas (Boon, 2005, 2016).

A válvula tricúspide e restantes componentes cardíacos devem ser igualmente observados, pois podem revelar alterações, apesar de não apresentarem a mesma magnitude das lesões na válvula mitral (Abbott, 2016).

Um dos indicadores de lesão da válvula mitral é o prolapso anterior dos folhetos valvulares, para a face atrial do anel mitral, durante a sístole. Foi demonstrada uma correlação positiva entre a presença de prolapso valvular e a gravidade da regurgitação mitral (Chetboul & Tissier, 2012).

Raramente pode ocorrer rutura de corda tendinosa. Neste caso, na ecocardiografia existem evidências de insuficiência mitral grave, avaliada através do tamanho do fluxo regurgitante, da gravidade da IC e pelo prolapso anterior da válvula em direção ao átrio durante a sístole. O folheto valvular mais afetado é o folheto septal ou anterior, sendo menos comum afetar o folheto parietal ou posterior (Boon, 2016; Valerie Chetboul, Bussadori, & Madron, 2016). Um estudo salienta que em 48% dos doentes, o prolapso ocorre no folheto valvular anterior, em 7% no folheto posterior e 45% dos casos em ambos os folhetos (Chetboul & Tissier, 2012).

Para uma correta observação dos folhetos valvulares, o melhor plano ecocardiográfico é o eixo longo no plano paraesternal direito, permitindo visualizar as quatro câmaras cardíacas (Chetboul & Tissier, 2012; Pedersen et al., 1999). Neste plano, são obtidas as dimensões dos folhetos valvulares, desde o bordo livre até à sua inserção no anel mitral. Também é avaliada a espessura do folheto, realizando as medições no seu terço médio. Ambas as medidas devem ser obtidas no final da diástole, no diâmetro máximo do átrio esquerdo, traduzido no ECG como onda Q (Muzzi et al., 2009).

Ainda no plano paraesternal direito, eixo longo, a visão bidimensional permite observar as câmaras cardíacas e avaliar o seu grau de dilatação. A dimensão do átrio esquerdo, é um dos parâmetros mais importantes para avaliar a condição cardíaca, uma vez que existe uma correlação positiva com o desenvolvimento de ICC esquerda (A. Boswood et al., 2016; Soto-Bustos et al., 2017). A medida “*standard*” que mais se utiliza para avaliar alterações na dimensão do AE é o rácio entre o diâmetro do átrio esquerdo e o diâmetro da aorta (rácio AE/Ao). Esta medida deve ser realizada no plano paraesternal direito no eixo curto (Caivano et al., 2018; Petric, 2015). Se o rácio obtido for superior a 1.5, significa que existe dilatação do átrio esquerdo. Um rácio superior a 1.7 está associado a um mau indicador de sobrevivência e a um mau prognóstico (Boon, 2016; Häggström, 2010; Chetboul et al., 2016; Chetboul & Tissier, 2012).

Um estudo realizado em 2014 demonstrou que a quantificação do volume do AE, através do método bidimensional da área indexada ao peso corporal (*biplane area-length method indexed to body weight* – LA Vol/BW) pode ser mais sensível na deteção de dilatação atrial ligeira, devendo esta medida ser tida em conta (Wesselowski, Borgarelli, Bello, & Abbott, 2014). Estão descritos na bibliografia dois valores de referência que propõem um volume máximo do AE de 0,92 mL/Kg e 1.1 mL/Kg (Höllmer, Willesen, Tolver, & Koch, 2016; Wesselowski et al., 2014). Os parâmetros indicadores de ICC quanto ao AE são o seu volume

final aumentando com a progressão da doença, a sua função sistólica diminuída e os valores mínimo e máximo de volume no AE (Höllmer et al., 2016).

Recorrendo ainda ao modo bidimensional, a válvula mitral afetada revela um espessamento do seu folheto anterior (Valerie Chetboul et al., 2016). O fluxo transmitral, secundário à incorreta coaptação dos folhetos valvulares, provoca um aumento da mobilidade do folheto anterior que se aproxima do septo interventricular no início da diástole (Chetboul et al., 2016; Chetboul & Tissier, 2012).

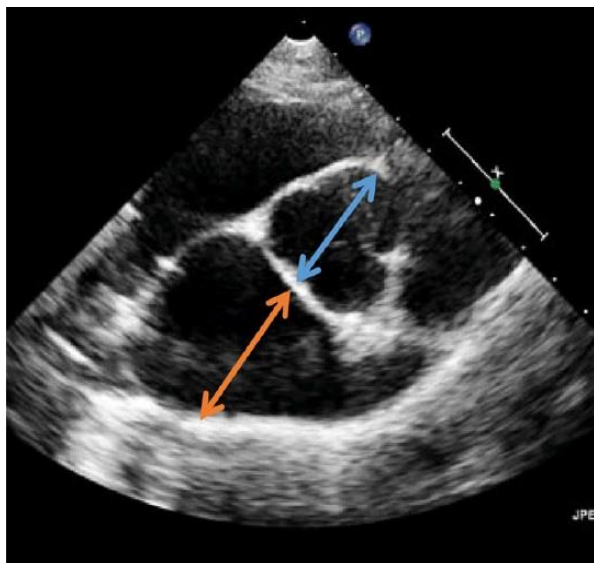


Figura 1 - Ilustração da determinação do rácio Ae/Ao no plano paraesternal direito, eixo curto. A seta azul corresponde à medição do diâmetro interno da aorta, quando a válvula aórtica se encontra encerrada. A seta laranja corresponde à medição do diâmetro interno do átrio esquerdo. (Keene, et al, 2019)

O modo *motion* (modo M) permite avaliar a função e dimensão do ventrículo esquerdo, a mobilidade do folheto anterior e o movimento do septo interventricular (Boon, 2016).

A RM crónica e associada a alterações hemodinâmicas importantes resulta numa sobrecarga de volume, caracterizada por um aumento do AE. Para além do rácio AE/Ao, são sinais indiretos de dilatação e aumento da pressão atrial, o aplanamento do septo interatrial, o aumento do diâmetro das veias pulmonares e a presença de arritmias supraventriculares. A avaliação do VE também fornece informações importantes sobre a progressão e gravidade da doença. Os mecanismos envolvidos na remodelação e dilatação do VE, secundários à RM, são um conjunto complexo de estímulos mecânicos e respostas moleculares. À medida que a RM aumenta, existe uma remodelação do VE associada à sobrecarga de volume. Desenvolve-se uma hipertrofia excêntrica do VE que, consequentemente, agrava a RM por dilatação do anel fibroso e disfunção dos músculos papilares. O volume e diâmetro sistólico e diastólico do VE pode ser avaliado através do modo bidimensional e modo M (Chetboul & Tissier, 2012). Um estudo em 2014 revelou uma relação alométrica entre o peso corporal (BW) e as variáveis no modo M, nomeadamente no diâmetro VE no final da sístole (LVIDs) e o diâmetro do VE no final da diástole (LVIDd). Assim, foi permitido criar intervalos de referência normalizados para o peso corporal. Resumidamente, a variável LVIDd dividida pelo BW

elevada a um exponencial de $0.294 (BW^{0.294})$ deverá ser inferior ou igual a 1.85. Por outro lado, a variável LVIDs dividida pelo BW elevada a um exponencial de $0.315 (BW^{0.315})$ deve ser inferior ou igual a 1.26. Valores superiores indicam dilatação do VE (Cornell et al., 2004).

Na DMVM a função sistólica pode estar alterada. Contudo, a avaliação da função sistólica em cães com esta doença é difícil devido às alterações de enchimento do VE. A fração de ejeção (EF%) e fração de encurtamento (FS%) são os dois índices mais utilizados para avaliar a função sistólica. A EF% representa a percentagem de volume ejetado do VE durante a sístole, ou seja, a diferença percentual entre o volume do VE durante a sístole e a diástole ($EF\% = (EDV - ESV) * 100 / EDV$), onde a EDV e ESV se traduzem como o volume diastólico e sistólico do VE). Um valor reduzido de EF% é consistente com uma menor função sistólica. A FS% é uma medida unidimensional definida pela diferença percentual no diâmetro do VE durante a sístole e a diástole ($FS\% = (LVD - LVS) * 100 / LVD$, onde LVD e LVS significam o diâmetro sistólico e diastólico do VE, normalmente avaliados através do modo M) (Chetboul & Tissier, 2012; Pedersen et al., 1999). Os valores de referência obtidos para a FS% são $67 \pm 6\%$ (55-75%) e para a EF% $38.8 \pm 4.8\%$ (30-49%), para cães com peso corporal inferior a 15 Kg. Estes dois parâmetros apresentam algumas limitações, uma vez que dependem de diversos fatores e não apenas da contratilidade intrínseca do miocárdio, tais como a pré-carga e pós-carga. Com a progressão da DMVM, existe um estado hiperdinâmico do VE, com aumento da EF% e FS%, secundário à sobrecarga de volume (dilatação do VE em diástole), diminuição do pós-carga e aumento do tónus simpático. Mesmo em estadios avançados da doença e com presença de disfunção miocárdica, os valores de EF% e FS% raramente diminuem. Isto pode ser justificado pelo movimento pronunciado da parede livre do VE e do septo interventricular (Chetboul & Tissier, 2012; Petric, 2015). Nestas condições, com a falta de sensibilidade das variáveis mencionadas, uma disfunção sistólica pode ser sugerida quando existe um aumento da LVIDs (Menciotti & Borgarelli, 2017).

Em estadios avançados, uma RM grave pode ser secundária a uma rutura das cordas tendinosas (Chetboul & Tissier, 2012). O diagnóstico da rutura de cordas tendinosas é baseado, através de ecocardiografia no modo bidimensional, na observação dos folhetos da válvula mitral flácidos e em movimento caótico, apresentando um prolapso valvular marcado sem evidência de uma dilatação atrial grave (Serres. Chetboul., et al, 2007)-

2.5.6.2. Avaliação com Doppler

As modalidades ecocardiográficas de avaliação com Doppler mais utilizadas são o (1) Doppler de cor (CDI – *Color Doppler Imaging*) e (2) Doppler espectral, subdivididos em Doppler pulsátil (PWD – *Pulsed Wave Doppler*) e Doppler contínuo (CWD – *Continuous Wave Dopplers*). O Doppler de cor e o Doppler pulsátil, quando aplicados às paredes do miocárdio em movimento, formam o Doppler tecidual (TDI – *Tissue Doppler Imaging*) (Chetboul & Tissier, 2012). A ecocardiografia no modo Doppler permite avaliar as características internas do coração e dos grandes vasos. Permite determinar parâmetros como a velocidade, a direção e as características do fluxo sanguíneo (Abbott, 2016).

(i) DOPPLER DE COR

A avaliação da regurgitação mitral é importante na avaliação da DMVM em cães, uma vez que reflete uma das primeiras consequências hemodinâmicas da incorreta aposição dos folhetos da válvula mitral durante a sístole. Existem métodos (i) semi-quantitativos, (ii) quantitativos e (iii) indiretos para avaliação da RM.

Os fatores avaliados como métodos indiretos de classificação da gravidade da RM são a extensiva dilatação do VE, as pressões de enchimento elevadas do VE e artéria pulmonar, e os sinais ecocardiográficos de ICC (p.e.: derrame pleural ou pericárdico/ ascite) (Chetboul & Tissier, 2012).

Um dos métodos semi-quantitativos mais utilizados para avaliação da gravidade da RM, consiste no cálculo do rácio máximo entre a área do fluxo regurgitante e a área do AE (rácio ARJ/LAA), através do Doppler de cor (*Color-Flow Doppler* – CF). Com base neste rácio, pode ser classificada como (i) leve (inferior a 20-30%), (ii) moderada (superior ou igual a 20-30% mas inferior ou igual a 70%) e (iii) grave (superior a 70%). A maior vantagem deste método é a rápida aquisição de informação, boa reprodutibilidade e repetibilidade. Contudo, é apenas uma técnica semi-quantitativa e pode ser influenciada por inúmeros fatores como a pressão arterial sistémica, a pressão do AE, orientação espacial do fluxo e definição de imagem do ecógrafo (Chetboul & Tissier, 2012).

A quantificação da *Vena Contrata*, correspondente ao menor diâmetro do fluxo de RM, é outro dos métodos semi-quantitativos, mas sujeito a erros e com poucos dados bibliográficos disponíveis na bibliografia (Chetboul & Tissier, 2012; Gouni, Pouchelon, Tissier, Nicolle, & Sampedrano, 2007; Zoghbi et al., 2003).

O método de área de isovelocidade proximal (PISA - *Proximal Isovelocity Surface Area*), é um método quantitativo também designado de método de confluência de fluxos.

Apesar de consumir mais tempo, disponibiliza a velocidade de fluxo através do orifício de regurgitação, calcula o volume regurgitante e avalia a fração regurgitante (FR - percentagem de volume de ejeção que se desloca para o AE durante a sístole). A insuficiência mitral é considerada como moderada a grave, para valores superiores a 30-50% e 75%, respetivamente. No caso deste método PISA, assume-se que o fluxo acelera quando se aproxima do orifício regurgitante, em forma de hemisférios concêntricos (no lado ventricular da válvula mitral). Este método não se aplica em fluxos de orientação excêntrica. Assim, quanto maior o volume regurgitado, maior será este hemisfério proximal (Fox et al., 1999; Sargent et al., 2015). Em diversos estudos, a FR está correlacionada com parâmetros clínicos, como o grau de sopro cardíaco e a gravidade da doença, assim como parâmetros ecocardiográficos como o rácio AE/Ao. Um dos inconvenientes deste método é a sua utilização mais precisa em regurgitações associadas a orifícios circulares e apenas se aplica a regurgitações holossistólicas (Chetboul & Tissier, 2012; Kittleson & Brown, 2003; Muzzi, Pena, & Silva, 2003). Esta técnica consiste em sobrepor fluxos circulantes de diferentes padrões, codificados por cores, em imagens bidimensionais a tempo real. Permite assim mapear fluxos sanguíneos regurgitantes, como ocorre, por exemplo, na DMVM (Gouni et al., 2007; Kittleson & Brown, 2003; Muzzi et al., 2003). A observação de um fluxo de cor azul, verde ou em mosaico através da válvula mitral, deslocando-se para o átrio esquerdo durante a sístole, permite concluir subjetivamente a existência de uma regurgitação mitral (Muzzi et al., 2003)

(ii) DOPPLER ESPECTRAL - *Continuous Wave doppler e Pulsed Wave Doppler*

Com o Doppler Espectral, pode calcular-se o volume sistólico de regurgitação (VR) e a fração regurgitante (FR). O volume sistólico de regurgitação pode ser calculado como a diferença entre o volume sistólico aórtico (que segue pela aorta) e o volume sistólico total do ventrículo esquerdo (Fox et al., 1999). A fração regurgitante calcula-se dividindo o VR pelo volume sistólico que passa na válvula mitral para o VE. A FR corresponde à percentagem do total de volume de sístole ventricular que faz o percurso retrógrado pelo orifício da mitral. A FR permanece elevada durante a fase compensada da regurgitação mitral crónica, devido à diminuição da pós-carga e aumento da pré-carga, com aumento do tónus simpático nesta fase (Larouche-Lebel, Loughran, & Oyama, 2019; Nishimura et al., 2017; Tidholm, Ljungvall, Ho, Westling, & Ha, 2009). Todas estas medições se fazem com recurso ao Doppler pulsátil e contínuo e encontram-se elevadas em cães com DMVM (Muzzi, 2003, Sisson, 1999).

Um estudo recente pretendeu avaliar a relação da fração regurgitante com o fluxo aórtico, em cães com DMVM subclínica. Os resultados demonstraram que, o aumento do rácio QMr:QAo, isto é, um aumento do fluxo regurgitante (QMr) em relação ao fluxo que sai pela aorta (QAo), resulta na diminuição da perfusão renal, sendo um potenciador da secreção de renina, ativação de sistemas neurohormonais, e resultantemente, dilatação das câmaras cardíacas. Para além disso, um resultado importante neste estudo foi que o cálculo da FR potencia a caracterização da classificação da gravidade da RM em cães que apresentam dimensões relativamente normais das câmaras cardíacas. A RM permanece ligeira, até que o valor efetivo do ROA (área do orifício regurgitante) seja suficientemente elevado, ao ponto do QMr igualar ou superar a QAo, resultando que QMr:QAo seja igual ou superior a 1 e, consequentemente a FR ser igual ou superior a 50%. Com estes valores, prevê-se um agravamento da DMVM (Larouche-Lebel et al., 2019).

A avaliação semi-quantitativa dos fluxos, e suas características e intensidade, faz-se recorrendo à utilização do Doppler contínuo. O padrão do fluxo transmitral é avaliado através do Doppler pulsátil. Para além destes, é possível caracterizar também a pressão arterial pulmonar (através da velocidade de regurgitação da tricúspide), padrão pulmonar venoso e o tamanho do átrio esquerdo. As limitações deste método prendem-se com a variabilidade na interpretação dos padrões pelo técnico que realiza o exame e pelo facto de os jatos excêntricos levarem a uma subvalorização do fluxo (Gouni et al., 2007; Marcello et al., 2014; O’Gara et al., 2008).

(iii) DOPPLER PULSÁTIL

O Doppler Pulsátil (*Pulse-wave Doppler* – PW) é uma das formas de avaliar o fluxo transmitral. Reflete a função diastólica, bem como as pressões de enchimento do VE. Este fluxo é representado por duas ondas positivas - onda E, que corresponde à fase de enchimento rápido ventricular, seguido de uma fase de desaceleração, e a onda A, que corresponde à contração atrial (figura 2). O rácio entre estas duas ondas (rácio E/A) é superior a 1 em cães saudáveis, sendo que diminui com o aumento da idade do animal. O aumento da velocidade da onda E, superior a 1.5 m/s, é compatível com aumento da pressão no AE e, aliada a um curto tempo de desaceleração (inferior a 80 ms), indica um agravamento da RM, secundária a uma sobrecarga de pressão, com insuficiência do VE associada. Diversos estudos demonstram que um aumento da onda E ou do rácio E/A, estão associados a um maior risco de morte ou descompensação cardíaca em cães com DMVM (Chetboul et al., 2009; Chetboul & Tissier, 2012; Sargent et al., 2015).

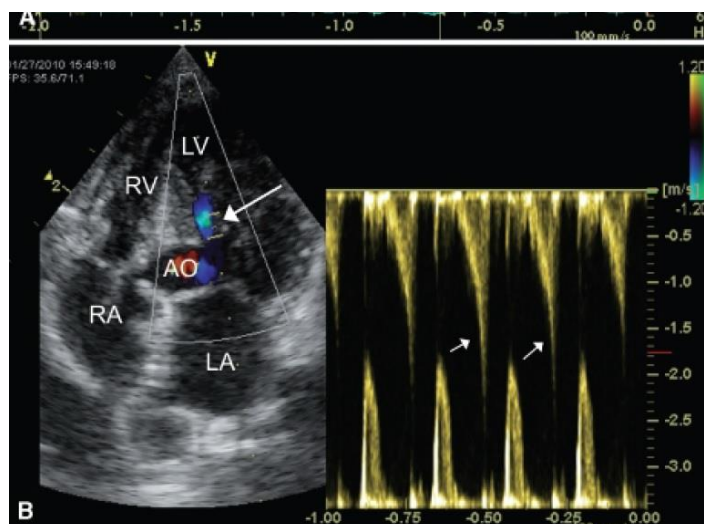


Figura 2 - Doppler pulsátil num cão com DMVM. (Boon, 2005)

O modo de Doppler da artéria pulmonar e da válvula tricúspide permite detetar hipertensão pulmonar. A regurgitação da válvula tricúspide ou da válvula pulmonar é um método indireto de avaliação da RM, uma vez que a hipertensão pulmonar aumenta com o decorrer da insuficiência cardíaca. Contudo, pode existir hipertensão pulmonar primária com insuficiência valvular tricúspide ou pulmonar primárias, que possam ser concorrentes com a DMVM. Neste modo podem ser calculados parâmetros como o rácio MPA/Ao, rácio entre o diâmetro da artéria pulmonar (MPA) e diâmetro da aorta (Ao) (Chetboul & Tissier, 2012). Quando a hipertensão pulmonar é grave pode observar-se dilatação do átrio e ventrículo direitos, bem como dilatação da artéria pulmonar principal e do anel da tricúspide. Quando estamos perante uma ICC direita podem existir sinais como derrame pleural, congestão hepática e ascite (Chetboul et al., 2016).

(iv) DOPPLER CONTÍNUO

O modo de Doppler contínuo (Continuos-wave Doppler – CWD) permite avaliar o perfil do fluxo regurgitante da válvula mitral, refletindo a pressão no AE, função sistólica do VE, pré-carga e pressão arterial sistémica. A velocidade de uma regurgitação mitral holossistólica pode ser calculada pelo CWD sendo aproximadamente 5 a 6 m/s. Este valor corresponde a um gradiente de pressão máximo, entre VE-AE, de 100 mmHg ou ligeiramente superior, de acordo com a equação de Bernoulli (Chetboul & Tissier, 2012). O valor da velocidade do fluxo regurgitante relaciona-se de forma dependente da diferença de pressão entre o átrio e o ventrículo esquerdo (Fox et al., 1999).

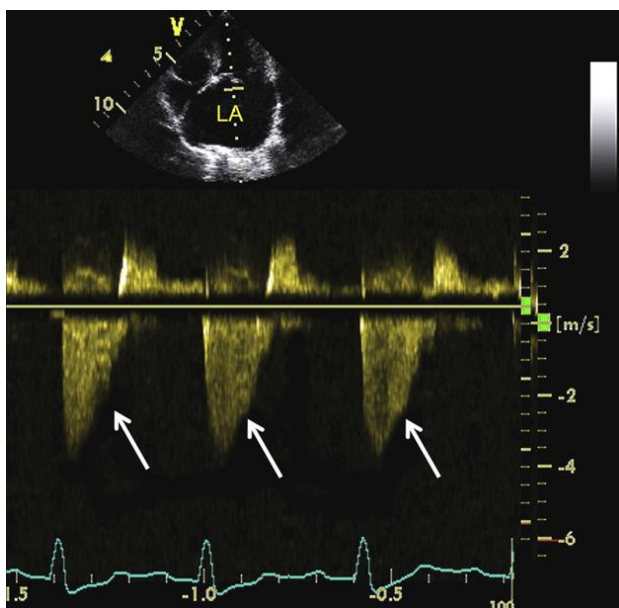


Figura 3 - Ecocardiografia em modo CWD. Onda v (seta) presente no fluxo regurgitante quando a pressão atrial esquerda se eleva muito durante a sístole. LA – átrio esquerdo (Chetboul e Tissier, 2011).

(v) DOPPLER TECIDULAR

O Doppler Tecidual (TDI) reflete o movimento dos tecidos relativamente à sonda ecocardiográfica, o que permite uma avaliação quantitativa do movimento segmentar e radial/longitudinal do miocárdio na sua globalidade (Chetboul & Tissier, 2012; Tidholm et al., 2009). Esta técnica revela-se muito útil para avaliar as pressões de enchimento ventricular e a função diastólica do miocárdio. As variáveis utilizadas pelo TDI não dependem de variáveis que afetam as técnicas dos fluxos transmitrais, como pré-carga, pós-carga, e *compliance* do AE e VE (Tidholm et al., 2009). Uma das variáveis mais proeminentes nesta técnica é o rácio entre o pico de velocidade do fluxo mitral no início da diástole (*early diastolic mitral inflow peak velocity* – onda E) e o pico de movimento diastólico inicial do anel mitral (*peak early diastolic motion of the parietal mitral annulus* – Onda E'). O movimento do miocárdio e, consequentemente, a onda E', são menos afetados pelas condições de enchimento do que a onda E. Assim, o rácio E/E' pode ser utilizado para avaliar as pressões de enchimento do VE, excluindo parte do efeito da disfunção diastólica (Nagueh et al., 2016). Estudos realizados no Homem demonstram que a utilização das variáveis do TDI em fibras do miocárdio alinhadas longitudinalmente, permite detetar precocemente disfunção diastólica, em doentes com sobrecarga de volume do VE (Tidholm et al., 2009).

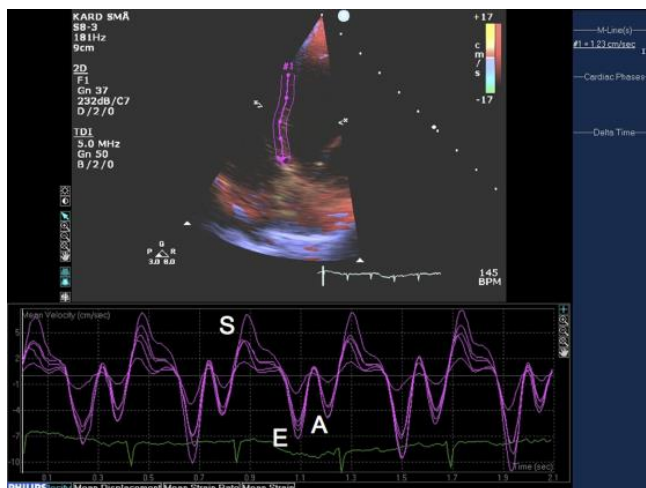


Figura 4 - Curvas de velocidades de TDI longitudinal interventricular de 4 segmentos de miocárdio de um cão com DMVM.

S – velocidade sistólica
E – velocidade da onda E
A – velocidade da onda A
(Tidholm et al., 2009)

2.5.6.3. Modos S-SR e 2D-STE

A técnica de rastreamento de pontos (*Two-dimensional speckle tracking echocardiography* - 2D-STE) é uma técnica de representação gráfica que relaciona velocidade e tempo. Avalia a deformação do miocárdio com base em imagens de ecocardiografia bidimensional *standard*. Efetua-se o rastreamento de marcadores acústicos naturais, que são seguidos estrutura a estrutura, durante o ciclo cardíaco. Esta técnica avalia a deformação do miocárdio, através da sua percentagem de variação da dimensão original para a atual (a velocidade de deformação) (Caivano et al., 2018; Cameli et al., 2009). Inicialmente foi aplicada em Medicina Humana, como forma de avaliação do átrio esquerdo e sua função, constituindo um método de avaliação de prognóstico em diversas doenças cardiovasculares. Em Medicina Veterinária, apesar de ser uma técnica ainda pouco utilizada, demonstrou ser uma ferramenta útil na avaliação da deformação e função do AE (figura 5) (Caivano et al., 2016).

O modo S-SR (*strain and strain rate imaging*) é uma variante do Doppler tecidual, que quantifica a deformação tecidual do miocárdio, com base na técnica de rastreamento de pontos (2D-STE). À medida que o ventrículo contrai, as miofibrilas encurtam (tensão negativa) na direção longitudinal e alongam (tensão positiva) na direção radial. O SR (velocidade de tensionamento) mede a velocidade dessa deformação e parece estar correlacionado com a velocidade de mudança de pressão, refletindo a contratilidade (Chetboul, Sampedrano., Gouni. et al, 2006; Tidholm et al., 2009).

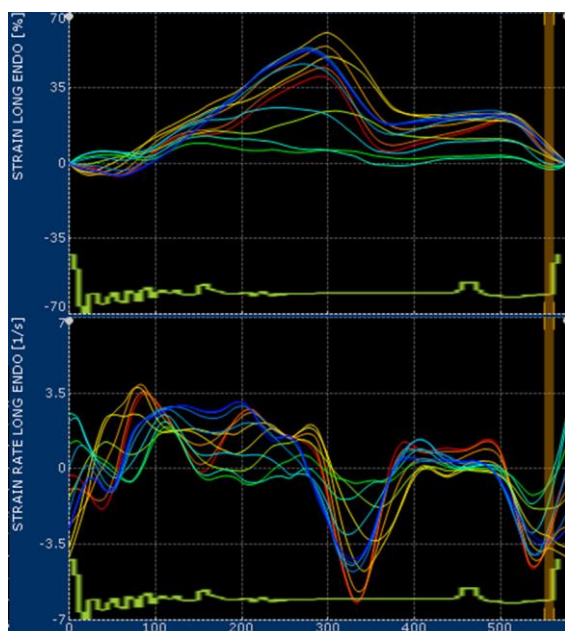


Figura 5 - Representação das curvas de strain longitudinal (em cima) e do SR (em baixo) obtidas pela análise de confluência de pontos ao longo do tempo. Cada ponto foi fixado ao longo do bordo do endocárdio na imagem 2D, durante todo o ciclo cardíaco. (Caivano et al., 2016)

Ao contrário do TDI convencional, que avalia o movimento de um tecido em relação à sonda, o modo S-SR reflete o movimento de um tecido em relação a outro tecido numa amostra de volume. O modo *strain* tem sido demonstrado como uma técnica reproduzível para acesso da função sistólica do miocárdio em cães saudáveis, independentemente da idade e da frequência cardíaca (Chetboul V., Carolina S., et al, 2006; Tidholm et al., 2009). Em cães com DMVM, a velocidade dos tecidos em sístole e diástole parece estar aumentada e os intervalos de tempo reduzidos. Isto traduz-se como tempos de sístole diminuídos e hipercinésia do miocárdio, o que coincide com as observações de ecocardiografia convencional (Haggstrom et al., 1995; Tidholm et al., 2009).

2.5.7. Análises clínicas e pressão arterial

As análises sanguíneas hematológicas e painel bioquímico, apesar de geralmente não apresentarem alterações, devem ser realizadas para avaliação do estado geral do doente. A importância destes parâmetros deve-se ao facto de, simultaneamente à evolução da doença e terapêutica instituída, poder haver alterações associadas. Assim, é permitido o ajuste de tratamento específico para cada doente (Häggström, 2010).

De acordo com o *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM), devem ser realizadas análises laboratoriais a todos os doentes com DMVM. As análises incluem

hematócrito, proteínas totais, creatinina sérica e análise urinária completa (Atkins, et al, 2009; Keene et al., 2019).

Em alguns casos pode haver evidência de azotemia pré-renal, justificada pela diminuição da perfusão renal associada à IC. Além disso, a terapêutica instituída na DMVM pode alterar a função renal, assim como alterar a concentração de iões no organismo, sendo necessário monitorização da creatinina sérica e do ionograma (Häggström, 2010, Hahn e Overley, 2010).

A medição da pressão arterial é outro parâmetro importante na monitorização e acompanhamento de doença cardíaca. A identificação de hipertensão arterial sistêmica permite adaptar o tratamento instituído e prevenir um agravamento da DMVM (Häggström, 2010).

2.6. Sistemas de classificação de doença e insuficiência cardíaca

Os sistemas de classificação de DMVM mais utilizados em Medicina Veterinária eram os sistemas descritos e adaptados de Medicina Humana: (i) *New York Heart Association* (NYHA) (Tabela 3) e o (ii) *International Small Animal Cardiac Health Council* (ISACHC). Estes dois sistemas permitem uma classificação com base na gravidade dos sinais clínicos associados à intolerância ao exercício. Uma vez que o sistema de classificação não era linear e apresentava falta de objetividade nos critérios, no ano de 2009, o consenso do *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM) adaptou um sistema para classificação de DMVM e insuficiência cardíaca. Neste consenso estão abrangidas alterações tanto morfológicas, presentes nos exames de diagnóstico, como sinais clínicos, população de risco e população refratária ao tratamento. Assim, com base nesta classificação, existia uma terapia indicada para cada estadió da doença. Recentemente, em 2019, o consenso do ACVIM foi atualizado, permitindo com detalhe distinguir as diversas fases incluídas, avaliar medidas de identificação precoce da doença e adaptar o tratamento e acompanhamento de cada doente, dependendo do seu grau de doença (Tabela 4) (Atkins, et al 2009; Keene et al., 2019).

Sistema de Classificação NYHA	
Classe I	Doença cardíaca assintomática (por exemplo, uma doença cardiovascular está presente, mas sem evidentes sinais clínicos, mesmo durante o exercício físico).
Classe II	Doença cardíaca que exiba sinais clínicos apenas durante exercício físico intenso.
Classe III	Doença cardíaca que exiba sinais clínicos com as atividades diárias rotineiras ou em exercício físico leve.
Classe IV	Doença cardíaca que exiba sinais clínicos graves, mesmo em repouso.

Tabela 3 - Sistema de classificação do NYHA. (Atkins, et al 2009).

Estadio	Descrição
A	Cães com alto risco de desenvolver DDVM mas que, na atualidade, não apresentam qualquer alteração estrutural (exemplo: CKCS).
B	Cães com doença cardíaca estrutural (exemplo: sopro cardíaco por regurgitação da valva mitral), mas que nunca desenvolveram sinais clínicos de insuficiência cardíaca.
B1	Cães assintomáticos que não apresentam quaisquer alterações radiográficas nem ecocardiográficas de remodelação cardíaca.
B2	Cães assintomáticos com regurgitação com significado hemodinâmico, comprovada por alterações radiográficas e ecocardiográficas de dilatação das câmaras cardíacas esquerdas.
C	Cães com sinais clínicos de insuficiência cardíaca associada a alterações estruturais.
C agudo	ICC descompensada, com recurso a cuidados hospitalares.
C crónico	ICC compensada, com recurso a cuidados ambulatoriais.
D	Cães em fase final de doença com sinais clínicos de insuficiência cardíaca refratários ao tratamento.
D agudo	ICC refratária à terapêutica, em regime hospitalar.
D crónico	ICC refratária à terapêutica, em regime ambatório.

Tabela 4 - Classificação da DMVM segundo o ACVIM. (Keene et al., 2019)

2.7. Terapêutica

2.7.1. Terapia Médica

O tratamento da DMVM foi atualmente revisto em 2019, no consenso do ACVIM. Este novo consenso pretende categorizar a doença cardíaca de acordo com os seus sinais clínicos e alterações estruturais, assim como definir guias de tratamento e monitorização aplicadas a cada estadio (Atkins, et al, 2009; Keene et al., 2019).

O paradigma da insuficiência cardíaca (IC) tem mudado ao longo dos tempos, uma vez que no passado o tratamento de IC era baseado em diuréticos, digitálicos e restrição de sal na dieta (Atkins & Häggström, 2012). De acordo com a fisiopatólogia desta síndrome, atualmente, o tratamento tem como objetivo (i) bloquear os efeitos deletérios das respostas neurohumorais, secundárias ao reduzido débito cardíaco, através da utilização de inibidores

da enzima de conversão da angiotensina (IECA), antagonistas dos recetores β -adrenérgicos (BARA) e bloqueadores dos recetores dos mineralocorticóides (MRB); (ii) melhoria do estado hemodinâmico com a diminuição da sobrecarga de fluídos, suporte inotrópico e lusitrópico com a utilização de inodilatadores como o pimobendan e vasodilatadores como hidralazina, amlodipina, nitroprussiato e nitroglicerina; (iii) terapia de IC através do uso de novos diuréticos, nomeadamente a torasemida, e novos métodos de administração como a infusão contínua de furosemida. A digoxina é ainda utilizada, mas reservada para o tratamento de arritmias supraventriculares, particularmente, em doentes com insuficiência cardíaca (Atkins & Häggström, 2012).

De acordo com as recentes *guidelines* de tratamento da DMVM descritas no consenso do ACVIM, o estadio em que se encontra o doente vai influenciar a terapêutica instituída (Atkins, et al., 2009).

2.7.1.1. Recomendações de tratamento segundo o consenso do ACVIM

De acordo com a classificação descrita anteriormente, doentes em estadio A, ou seja, doentes com elevada predisposição para o desenvolvimento de doença cardíaca, não é recomendado iniciar tratamento. Nestes doentes, é recomendado fazer avaliações regulares do médico veterinário, nomeadamente auscultação cardíaca. De acordo com a opinião dos especialistas, estes animais podem participar em eventos anuais de triagem para detetar precocemente a DMVM (Keene et al., 2019)

O estadio B, que engloba doentes com anomalias estruturais, mas sem sinais clínicos associados, existem duas subclasses: B1 e B2.

Na classe B1, estadio inicial de DMVM, o desenvolvimento de IC é incerto, pouco provável de ocorrer com o intervalo recomendado de reavaliação. Para além disso, não existem evidências científicas da eficácia de medicação nesta fase. Apenas é recomendada vigilância e reavaliação ecocardiográfica (ou radiográfica se a ecocardiografia não estiver disponível), que deverá ser realizada em 6 a 12 meses, dependendo dos resultados imagiológicos (Atkins & Häggström, 2012; Atkins, et al., 2009; Keene et al., 2019).

Na classe B2, doentes assintomáticos com remodelação cardíaca secundária a RM (AE e VE aumentados), está indicado iniciar tratamento com pimobendan (0,25-0,3 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas). As guias de tratamento anteriormente publicadas (2009), demonstraram não haver consenso na medicação recomendada para o estadio B2. Alguns autores defendiam a utilização de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) ou beta-bloqueadores, outros autores optavam por não introduzir nenhuma medida de

tratamento nesta fase. Em 2016, com a publicação do estudo clínico EPIC (*Evaluation of Pimobendan In dogs with Cardiomegaly*), foi comprovado que a utilização de pimobendan em estadios subclínicos, em doentes com evidência radiográfica ou ecocardiográfica de cardiomegalia, prolongava esta fase assintomática, em média, em 15 meses. (A. Boswood et al., 2016) Este fármaco é um inibidor seletivo da atividade da enzima fosfodiesterase III, aumentando a sensibilidade ao cálcio. É, portanto, um inotrópico positivo com ação vasodilatadora secundária (Abbott, 2016).

No estadio C da DMVM, estão incluídos os doentes que apresentaram sinais de ICC ou sinais de baixo débito cardíaco, tais como intolerância ao exercício, síncope e fraqueza, sendo os sinais de congestão consequentes à ativação dos mecanismos compensatórios (congestão pulmonar e edema pulmonar), os mais prevalentes. O tratamento médico pode ser aplicado no hospital, em casos agudos, ou ser prescrito, em casos crónicos, tal como a terapia nutricional a longo prazo (Atkins & Häggström, 2012). Alguns animais podem demonstrar sinais clínicos associados a pior prognóstico, o que implicará a aplicação de medidas que sejam comuns aos que já entraram no estadio D (refratário à terapêutica padrão) (Atkins, et al., 2009).

Os diuréticos são um dos pilares no manejo de ICC aguda e crónica. São prescritos como tratamento de primeira linha, uma vez que permitem a redução do volume intravascular, diminuição da pressão venosa e capilar e, consequentemente, redução dos sinais de sobrecarga de volume (Chetboul et al., 2017). Assim, este grupo de fármacos permite diminuir os sinais clínicos associados a ICC, nomeadamente: dispneia, tosse, ascite e intolerância ao exercício (Atkins, et al, 2009). A torasemida é um fármaco desenvolvido recentemente, com um efeito diurético mais potente e de ação mais duradoura do que a furosemida. O seu efeito é de aproximadamente 12 horas, e apresenta elevada biodisponibilidade (80-100%). Este fármaco possui também outras ações benéficas que têm sido estudadas em modelos animais e *in vitro*, como propriedades vasodilatadoras, efeito benéfico na função cardíaca e redução dos sinais de remodelação cardíaca. Os resultados do estudo realizado por Chetboul et al (2017) evidenciam que a torasemida possui vantagens no tratamento de ICC no cão, com a vantagem adicional da posologia ser mais simples (Chetboul et al., 2017; Peddle et al., 2012).

A nível crónico, a utilização de IECA's (inibidores da enzima conversora da angiotensina), foram alvo de estudo pelo BENCH Study Group (1999), que concluiu que o seu uso aliado ao uso do diurético, melhora os sinais clínicos nesta fase e prolonga o tempo de vida. Têm como principal função o antagonismo do SRAA que, a longo prazo, revela efeitos negativos ao nível cardiovascular (Bench, Heart, & Group, 1999).

Resumidamente, a finalidade do tratamento no estadio C (cães sintomáticos) é regular o estado hemodinâmico e a distribuição do oxigénio pelos tecidos. Para tal, é necessário fazer uma monitorização contínua e otimização dos fatores pré e pós-carga, frequência cardíaca,

contratilidade e oxigenação dos tecidos. A melhoria do débito cardíaco, diminuição da regurgitação mitral e diminuição dos sinais clínicos associados à IC são os objetivos finais do tratamento. A longo prazo, os focos do tratamento são (i) atraso na progressão da doença, (ii) aumento da taxa de sobrevivência, (iii) diminuição de sinais clínicos associados a ICC, (iv) diminuição da intolerância ao exercício, (v) manutenção da condição corporal e (vi) aumento da qualidade de vida destes doentes (Ware. W., 2014)

O estadio D da DMVM envolve doentes com sinais de IC refratários ao tratamento-padrão para o estadio C. Um dos primeiros cuidados é verificar se o animal está a receber as doses otimizadas dos principais fármacos de tratamento no estadio C. Quando um animal atinge este estadio, a estratégia é aumentar a diurese, diminuir a pós-carga e melhorar a contratilidade cardíaca, com o objetivo de melhorar a capacidade respiratória e reduzir o edema associado à ICC (Boswood, 2018; Mencioti & Borgarelli, 2017).

A nível nutricional, é sempre necessário manter o aporte adequado de calorias e estimular o apetite, como forma de tentar reduzir o estado de caquexia associado à DMVM (no estadio C e D). A quantidade de proteína no alimento deve ser elevada, a não ser que exista um problema renal grave associado. A restrição moderada de sódio na dieta é aconselhada, e a suplementação com ácidos gordos (como o ómega-3) pode ser um bom adjuvante na diminuição de fatores inflamatórios e, também, quando existe perda de apetite, massa muscular, ou arritmias (Freeman, 2010; Keene et al., 2019).

Estadio da DMVM	Guia de tratamento segundo o ACVIM
A	<ul style="list-style-type: none"> - Não é recomendado iniciar nenhum tipo de tratamento médico/nutricional. - Fazer reavaliações médicas periódicas. - Devem deixar de ser perpetuados os cruzamentos de cães de raças propícias a desenvolver DMVM, assim que seja detetado algum sopro ou evidência da presença de doença.
B	<ul style="list-style-type: none"> - Não é recomendado iniciar nenhum tipo de tratamento médico/nutricional. - Reavaliação ecocardiográfica e/ou radiográfica nos 6 a 12 meses após o diagnóstico.
B2	<ul style="list-style-type: none"> - Iniciar terapêutica com pimobendan, na dose 0.25-0.3 mg/kg PO q12h. - Recomenda-se iniciar dieta palatável com aporte proteico adequado e com ligeira restrição de sódio.

Tabela 5 - Guia de tratamento da DMVM nos diferentes estadios, segundo o consenso do ACVIM.

B2	<p>- IECA: é recomendado por alguns especialistas do consenso, quer em fase B2 inicial, ou em monitorizações, em que o AE se apresente aumentado.</p> <p>- Beta-bloqueadores: não recomendado o seu uso, sem efeitos benéficos demonstrados.</p> <p>- Espironolactona: não recomendado o seu uso, sem efeitos benéficos demonstrados.</p> <p>- Anti-tússicos: recomendados neste estadio quando o animal apresenta tosse que se considera relacionada com o problema valvular.</p> <p>- Intervenção cirúrgica: recomendada neste estadio para locais e tutores que possam suportar esse tipo de tratamento.</p>	
C	Agudo / hospitalar	Crónico / em casa
	<p>- Manter ou iniciar a terapêutica com pimobendami</p> <p>- Furosemida: administrar 2 mg/kg por via intra-venosa (IV) ou intramuscular (IM). Repetir a cada hora até os sinais respiratórios do animal estabilizarem, ou até se ter atingido um total de 8mg/kg ao final de 4 horas. É possível administrar CRI de furosemida, na dose 0.66-1 mg/kg/hora, em casos em que exista um edema pulmonar fulminante, que não responda ao <i>bolus</i> inicial de furosemida.</p> <p>- Suplementação com oxigénio através de câmara de oxigénio ou cânulas nasais.</p> <p>- Sedação para alívio do stress associado a dispneia: butorfanol (0,2-0,25 mg/kg IV ou IM). A associação de narcóticos com ansiolíticos também funciona bem (buprenorfina na dose 0,0075-0,01 mg/kg IV e acepromazina 0,01-0,03 mg/kg IV).</p> <p>- Dobutamina: um CRI na dose 0,0025-0,01 mg/kg/min pode ser útil como fármaco adicional à restante terapêutica para melhorar a função do VE.</p> <p>- Nitroprussiato de sódio: é um vasodilatador misto que, em infusão contínua (0,001-0,015 mg/Kg/min), durante 48 horas, pode ser útil no edema pulmonar grave não responsivo à terapia de primeira linha.</p> <p>- IECA: é mais usado na terapêutica crónica, mas alguns especialistas recomendam para a fase aguda, em associação com o diurético.</p>	<p>- Pimobendami: manter dosagem (0.25-0.3 mg/kg PO q12h).</p> <p>- Furosemida: regular a dose de acordo com a frequência respiratória em repouso do animal. Passar para via oral, com a dose inicial de 2mg/kg a cada 12h.</p> <p>- Torasemida: é um diurético alternativo à furosemida, com ação mais duradoura (12 horas) e de elevada biodisponibilidade (80-100%). Aplica-se nos casos em que a utilização de furosemida a nível hospitalar não obteve os resultados esperados. A dose é de 0.1-0.3 mg/kg q24.</p> <p>- IECA (benazepril ou enalapril): deve ser iniciado ou mantido na manutenção crónica da DMVM. A dose pode corresponder a 0,5 mg/kg PO q 12h para o enalapril, p.e..</p> <p>- Espironolactona: (2 mg/kg PO q 12-24h); é um antagonista dos recetores da angiotensina (ARB), que impede os efeitos deletérios da aldosterona a longo prazo, e provou-se também ter um efeito anti-fibrótico e anti-remodelador a nível cardíaco. (Ames, Atkins, Eriksson, & Hess, 2017; Bernay et al., 2010)</p> <p>- Diltiazem: é um fármaco do grupo dos anti-arrítmicos e é usado normalmente em associação com a digoxina, para controlo da FC em situações de p.e., fibrilhação atrial.</p>

Tabela 5 – (continuação).

C	<ul style="list-style-type: none"> - Nitroglicerina: é um vasodilatador venoso, que pode ser usado em pomada ou pensos nas primeiras 24-48 h de hospitalização, apesar de a sua utilização não ser consensual. - Remoção mecânica de fluidos: em casos de derrame pleural ou ascite, é necessário recorrer a técnicas de drenagem, como a toracocentese ou abdominocentese. 	<ul style="list-style-type: none"> - Digoxina: a sua dose varia de 0,0025-0,005 mg/kg PO q12h. É um glicosídeo cardíaco que atua em casos de fibrilhação atrial complicada e para o controlo da FC ventricular. Têm um efeito inotrópico positivo e cronotrópico negativo. - Anti-tússicos e broncodilatadores - Monitorizar apetite, frequências respiratória e cardíaca em repouso. - Ajustar as doses dos fármacos consoante a apresentação clínica do animal.
D	<ul style="list-style-type: none"> - Furosemida/Torasemida: as doses diárias de furosemida serão superiores às recomendadas (até 8 mg/kg) ou esta é substituída pela torasemida. A nível crónico, a torasemida pode ser dada até uma dose de 0,6 mg/kg e, se necessário, repartida a cada 12h. - Hidroclorotiazida: diurético tiazídico que, a nível de terapêutica crónica, pode ser complementar à furosemida e torasemida. - Pimobendami: continua a ser recomendado mantê-lo, aumentando as doses para doses que não são aprovadas pela FDA (<i>Food and Drug Administration</i>), salvaguardando uma explicação cuidada aos tutores dos riscos das mesmas. - Vasodilatadores arteriais: podem ser úteis nesta fase. Se os doentes toleram medicação por via oral, a hidralazina é iniciada no intervalo 0,5-2,0 mg/kg, começando pela dose mínima, que aumenta de hora a hora até aos efeitos desejados. Se for amlodipina, a dose será 0,05-0,1 mg/kg. - CRI de nitroprusiato de sódio: aplica-se em cães demasiado doentes para esperarem os efeitos PO de hidralazina/amlodipina + pimobendami. A dopamina é recomendada como inotrópico positivo, neste caso, e ambos começam na dose inicial de 1 µg/kg/min, aumentando a cada 15-30 minutos. A dose máxima é de 10-15 µg/Kg/min durante 12-48 horas até melhoria dos sinais. - Sildenafil: é um fármaco utilizado para o tratamento de hipertensão pulmonar secundária a DMVM. A dose é 1-2 mg/kg PO q 8h. Também ajuda no controlo de sinais como a ascite. - Beta-bloqueadores: usados para diminuir a frequência ventricular na FA, após estabilizar com digitálico. A utilização deve ser cautelosa devido a efeitos inotrópicos negativos, na dose mínima possível. - Anti-tússicos e Broncodilatadores: na tosse crónica - Remoção mecânica de fluidos e ventilação mecânica (suplementação com oxigénio): para situações adversas como p.e. edema pulmonar grave com rutura de corda tendinosa. 	

Tabela 5 – (continuação)

2.7.2. Terapia cirúrgica

Quanto à parte cirúrgica, várias técnicas têm sido desenvolvidas e aplicadas. Atualmente, o tratamento médico tem um caráter paliativo, prolongado o tempo e qualidade de vida dos animais afetados, mas não tem efeito no mecanismo que levou à ICC, neste caso a RM por lesão valvular (Menciotti & Borgarelli, 2017).

Algumas das técnicas cirúrgicas compreendem a reparação ou substituição da válvula mitral. As técnicas de reparação valvular compreendem a anuloplastia do anel mitral e a substituição artificial das cordas tendinosas, sendo estas as mais eficazes em cães de pequeno porte (Mizuno, Mizukoshi, & Uechi, 2013; Petric, 2015; Uechi et al., 2012). Uma das técnicas necessárias para realizar a cirurgia reparação valvular é a utilização do CPB (*bypass* cardiopulmonar), sendo mais facilmente executada em cães de grande porte do que cães pequenos (Uechi, 2012).

Outra técnica cirúrgica descrita é a substituição da válvula mitral afetada por uma válvula mecânica ou por uma prótese biológica valvular. A válvula protética tem como vantagens o facto de ser menos trombogénica do que a mecânica, promovendo um longo tempo de sobrevivência (superior a 17 meses). Como desvantagem, existe uma tendência para a calcificação com o decorrer do tempo (Uechi, 2012).

Em Medicina Veterinária, contudo, estas práticas, pelo elevado nível de técnica, requerem cirurgiões especializados e tornam-se muito dispendiosas, pelo que são pouco realizadas (Menciotti & Borgarelli, 2017).

2.8. Prognóstico e fatores de sobrevivência

Múltiplos fatores podem dar indicação quanto à progressão da DMVM, incluindo as características clínicas da doença, alteração das variáveis ecocardiográficas, tratamento instituído e a evolução dos biomarcadores circulantes (Hezzell et al., 2012). Com a manutenção adequada da terapêutica e monitorização persistente, os animais que têm esta afeção podem sobreviver até 4 ou mais anos (Mattin et al., 2018; Ware, 2014).

A DMVM e o seu consequente débito cardíaco diminuído e hipotensão arterial provocam a ativação dos mecanismos de ação do SNS e do SRAA. Estes mecanismos compensatórios são eficazes a curto prazo, mas possuem efeitos deletérios a longo prazo na sua ativação crónica, não só a nível cardíaco, como para outros órgãos (Mattin, Boswood, Church, & Brodbelt, 2018).

Relativamente aos sinais clínicos, o sopro cardíaco e sua maior intensidade está diretamente relacionado com o aumento do risco de morte por doença cardíaca, sendo um indicador de mau prognóstico importante (M. Borgarelli et al., 2012). Outros fatores clínicos determinantes para avaliação do prognóstico da DMVM são a presença de dispneia, edema pulmonar, síncope e arritmias, tosse, idade e gênero do doente (Toaldo et al., 2018; Kim et al., 2017; Mattin et al., 2018).

Kim et al. (2017) demonstraram que variáveis radiológicas estão relacionadas com o prognóstico e sobrevivência de cães com DMVM. O *Vertebral Heart Score* (VHS) é útil e de fácil acesso para definir o prognóstico da doença. Um valor superior a 10.5, foi associado a um maior risco de descompensação e morte associada a doença cardíaca. A monitorização sequencial desta medição radiográfica, após o diagnóstico inicial de DMVM, pode ser utilizada para ajuste de medicação e definição do prognóstico, especialmente quando a ecocardiografia não está disponível (Kim et al., 2017).

A ecocardiografia, para além de ser o método de eleição para o diagnóstico de DMVM, tem também um valor prognóstico associado. Pode ser avaliado de acordo com as dimensões das câmaras cardíacas, alterações anatomopatológicas e fisiopatológicas valvulares, assim como o grau de RM. Diversos estudos comprovam que o aumento do AE e do VE são indicadores de mau prognóstico na DMVM (Borgarelli et al., 2012; Caivano et al., 2018). A dilatação do átrio esquerdo e a sua função podem ser avaliados, na ecocardiografia, representando um alto valor de prognóstico, como comprovado pelo estudo recente de Toaldo et al. (2018). Este estudo destacou a variável do volume máximo do AE ($LAV_{max} > 3.53 \text{ ml/kg}$) como uma das mais correlacionadas com o prognóstico da DMVM (Toaldo et al., 2018). Diversos estudos demonstraram que existe um mau prognóstico associado a um rácio AE/Ao superior a 1.7 (Sargent et al., 2015; Yu & Huang, 2016). A velocidade elevada da onda E mitral (superior a 1.4 m/s), um prolapso marcado da válvula mitral, a alargada dimensão da *Vena Contracta* (VC) e a laxitude dos folhetos da válvula mitral estão associados a uma menor taxa de sobrevivência em cães com DMVM (Borgarelli et al., 2012; Serres, et al, 2007; Sargent et al., 2015).

A hipertensão pulmonar (HP) é uma das complicações mais frequente na DMVM, como consequência direta da regurgitação mitral grave ou como uma afeção independente. É um fator responsável pelos sinais clínicos como síncope, tosse, dispneia e infiltrados pulmonares detetados por radiografia, intolerância ao exercício e, por vezes, sinais de IC direita (Keene et al., 2019). Geralmente, é um estado reversível; contudo, se a pressão venosa pulmonar se mantiver aumentada ou se tornar superior, existe uma remodelação dos vasos pulmonares, associada a um estado irreversível (Borgarelli et al., 2015). De acordo com os estudos aplicados nesta área, cães com DMVM em estadio B2 e C, com hipertensão pulmonar associada, apresentam uma menor taxa de sobrevivência e um pior prognóstico. Os valores

de pressão arterial pulmonar superiores a 48 mmHg estão descritos como fatores de mau prognóstico, bem como a presença de doença respiratória concomitante (colapso traqueal, bronquite crônica, doença intersticial pulmonar) (Borgarelli et al., 2015).

Em paralelo com a IC, está associado o desenvolvimento e agravamento de outras comorbidades, como a insuficiência renal (IR). A prevalência de azotemia é elevada em cães com doença valvular crônica e o seu risco aumenta com a gravidade da IC. A azotemia pode ser explicada, uma vez que o agravamento de IC prevê um aumento das doses administradas de furosemida. Este aumento de diurese diminui o fluxo renal, o que aumenta o tempo de absorção de ureia nos túbulos, tornando a sua quantidade absorvida desproporcional (Martinelli et al., 2016).

A IC, IR e anemia formam um triângulo clínico denominado síndrome “cardiorrenal-anemia”, em que a IC e a IR têm efeitos negativos recíprocos e ambos são agravados pela anemia. Para a anemia contribuem a diminuição da produção de eritropoietina secundária à disfunção renal, produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, expansão do volume plasmático e desregulação da produção de eritropoietina secundária ao SRAA (Martinelli et al., 2016). Em Medicina Veterinária, existem poucos estudos que comprovem este síndrome. Numa pesquisa recente, verificou-se que a concentração de hemoglobina e o hematócrito diminuem com o aumento da gravidade da DMVM em cães. A ureia, o predomínio de anemia e a creatinina sérica superior a 1.6 mg/dL aumentam com a gravidade da ICC. A anemia está associada a um pior prognóstico e emergiu como uma fator de previsão de mortalidade na DMVM (Yu & Huang, 2016).

Em cães com DMVM, uma correlação entre a concentração plasmática de diversos biomarcadores, como o NT-proBNP e a Troponina I, e a progressão e taxa de sobrevivência da doença foi demonstrada em diversos estudos, sendo que ambos foram correlacionados com a DMVM avançada e a morte cardíaca (Mattin et al., 2018; Oyama, 2009; Reynolds et al., 2012).

A terapia instituída, a longo prazo, está associada ao fator de sobrevivência e tempo de desenvolvimento de ICC. O pimobendamil é um dos fármacos recomendado na terapêutica da DMVM subclínica com cardiomegalia associada, com benefício fundamentado no prolongamento do tempo de sobrevivência em cães esta doença (Mattin et al., 2018). Por outro lado, o tempo de sobrevivência diminui com o aumento da dose de furosemida necessária para a manutenção de um animal (Mattin et al., 2018). Contudo, ao longo da progressão da doença, existe uma resistência aos diuréticos utilizados, justificada pela falta de *compliance* dos proprietários, elevado consumo de sódio, diminuição da absorção intestinal, diminuição da função renal (p.e: insuficiência renal crônica, idade avançada, utilização concomitante de anti-inflamatórios não esteroides), hipoproteïnemia, hipotensão, remodelação dos nefrônios e ativação neuroendócrina (Keene et al., 2019).

Fatores externos, como a percepção do tutor da qualidade de vida do animal, podem contribuir como um fator preditivo de mortalidade na DMVM (Strunz et al., 2017). A condição corporal do animal, a tosse e a intolerância ao exercício, contribuem para a deterioração do estado de saúde, muitas das vezes perceptível pelo cuidador. Cães que requerem cuidados continuados e se mantêm hospitalizados estão associados a um pior prognóstico (Mattin et al., 2018).

3.0. DOENÇA MIXOMATOSA DA VÁLVULA MITRAL (DMVM) NO CÃO: ESTUDO RETROSPETIVO DE 23 CASOS

3.1. Objetivos do estudo

O objetivo geral deste estudo foi caracterizar e estadiar a DMVM no cão e comparar os dados obtidos com uma amostra de população canina observada durante o estágio curricular no Centro Hospitalar Veterinário (CHV). Para tal, foram delineados os seguintes objetivos: (i) revisão bibliográfica da DMVM; (ii) desenvolvimento de uma análise descritiva e estatística básica de um conjunto de 23 casos clínicos; (iii) correlação dos dados obtidos com a bibliografia atualmente disponível. Os dados apresentados nesta dissertação poderão contribuir para uma melhor compreensão da DMVM em cães, no contexto dos vários estudos desenvolvidos em Medicina Veterinária.

3.2. Materiais e métodos

3.2.1. Seleção de casos clínicos

O presente estudo incluiu uma amostra de 23 cães seguidos no Centro Hospitalar Veterinário (CHV) do Porto, durante um período de sete meses (entre julho de 2018 e fevereiro de 2019). A amostra do estudo foi constituída por cães com diagnóstico de doença mixomatosa da válvula mitral, confirmada e classificada através de exame ecocardiográfico. Foram avaliados parâmetros epidemiológicos e ecocardiográficos, assim como o tratamento de cada doente.

3.2.1.1. Critérios de inclusão da amostra

Foram incluídos no presente estudo cães com diagnóstico de DMVM nos diferentes estadios clínicos. Como critérios de inclusão foram ainda considerados cães com presença de complicações associadas a esta doença, nomeadamente hipertensão pulmonar e insuficiência da válvula tricúspide.

3.2.1.2. Critérios de exclusão da amostra

Como critérios de exclusão consideraram-se todos os cães observados no período em estudo que não revelaram diagnóstico de DMVM ou que apresentavam outra doença cardíaca e extra-cardíaca. Diagnóstico de Cardiomiopatia Dilatada (CMD), neoplasia cardíaca ou extra-

cardíaca, derrame pericárdico e doença respiratória primária foram constituídos critérios de exclusão. Foram também excluídos os casos em que o exame ecocardiográfico não comprovou a existência de alterações compatíveis com DMVM.

3.2.2. Revisão dos registos clínicos

Os registos médicos foram recuperados através do Software *IvetClinica*® e através da cooperação de profissionais do CHV. A informação recolhida incluiu dados epidemiológicos, anamnese, exame ecocardiográfico, e tratamento médico de cada animal incluído na amostra.

3.2.3. Epidemiologia e História Clínica

A população da amostra foi caracterizada pela idade (compreendidas entre os 3 e os 15 anos), género (machos e fêmeas), raça (sem raça definida – SRD –, beagle, caniche, podengo, epagneul breton, cão de crista chinesa), peso corporal (entre os 3,9kg e os 33Kg), sinais clínicos (sopro, síncope, tosse, taquipneia, dispneia) e data de diagnóstico (entre julho de 2018 e fevereiro de 2019). Para além disso, foi avaliado o historial clínico e anamnese do doente, assim como o motivo subjacente à realização do exame ecocardiográfico.

3.2.4. Dados imagiológicos e Medições Ecocardiográficas

Os relatórios de ecocardiografia da amostra incluída no estudo, realizados e cedidos pela Dra. Cláudia Abreu, foram utilizados para a discriminação e análise das variáveis ecocardiográficas e consequentes conclusões.

Os parâmetros ecocardiográficos permitiram o diagnóstico definitivo de DMVM e categorizar o seu estadio segundo o consenso *ACVIM*. Os parâmetros incluídos na avaliação estatística foram os seguintes: Frequência Cardíaca (FC), Relação entre o diâmetro AE e diâmetro da Aorta (Rácio AE/Ao), Diâmetro Interno do Ventrículo Esquerdo em Diástole (LVIDd), Diâmetro Interno do Ventrículo Esquerdo em Diástole indexado ao peso corporal (LVIDd *normalizado*), Fração de Ejeção (EF%), Fração de Encurtamento (FS%), Relação entre o pico da onda E e o pico da onda A da válvula mitral (Rácio E/A), Gradiente de pressão máximo da válvula pulmonar (PVPg), Gradiente de Pressão da regurgitação tricúspide (TRPG).

3.2.5. Apresentação de resultados e análise estatística

A análise estatística descritiva foi realizada utilizando o Software *Microsoft Office Excel* 2013® e o programa R (versão 3.4.3) para Windows. Os resultados estão apresentados como mínimo, máximo, média \pm desvio-padrão (DP) para um número n de amostras colhidas.

O programa R foi utilizado com a extensão R *commander* (Rcmdr). Para variáveis quantitativas, foi avaliada a normalidade através do teste Shapiro-Wilk. Para as variáveis de distribuição normal, aplicou-se o teste *One-way ANOVA*, que foi usado para se realizarem estudos de variação entre os três grupos independentes (B1, B2, C/D) com variáveis ecocardiográficas quantitativas. O grupo C inclui o único caso em estadio D. O teste *post-hoc* de Tukey serviu para comparar as diferenças dentro dos diferentes grupos. Para a comparação dos grupos independentes em variáveis de distribuição não normal, recorreu-se ao teste de Kruskal-Wallis. O teste exato de Fisher comparou as variáveis qualitativas em estudo. Foi estabelecido um nível de significância de $p \leq 0,05$.

3.3. Resultados

3.3.1. Caracterização fenotípica da amostra

A amostra incluída neste estudo constituiu um grupo heterogêneo, representado por diferentes raças e género, com idades compreendidas entre os 3 e os 15 anos ($9,91 \pm 3,18$) e peso corporal entre 3,9 e 33 Kg ($13,3 \pm 7,6$). Relativamente ao género, foi observado que, dos 23 casos, os machos constituíram a maioria da amostra ($n=13$; 56,5%) quando comparado com as fêmeas ($n=10$; 43,5%). A média de idades dos machos foi de $10,7 \pm 2,5$ anos e das fêmeas $8,9 \pm 3,8$ anos de idade. No presente estudo, estiveram representadas 5 raças, das quais Caniche ($n=4$), Beagle ($n=1$), Podengo ($n=1$), Cão de Crista Chinesa ($n=1$), cruzado de Epagneul Breton ($n=1$); e cães sem raça definida (SRD) ($n=15$). Considerando os diferentes estadios de doença, em B1 as médias de idades foi $8,88 \pm 2,2$ ($n=8$), em B2 $9 \pm 4,3$ ($n=7$), em C foi de $11,9 \pm 2,5$ ($n=7$) e no estadio D 11 anos ($n=1$).

3.3.2. Sinais clínicos e Exame físico

Relativamente ao exame físico e sinais clínicos que motivaram o exame ecocardiográfico, a presença de sopro cardíaco ($n=13$; 56,5 %) foi um dos sinais mais comuns

na amostra apresentada. A síncope ($n=4$; 17,4%), tosse ($n=3$, 13,0%) e taquipneia ($n=2$; 8,7%) foram os sinais clínicos mais representativos no restante da amostra.

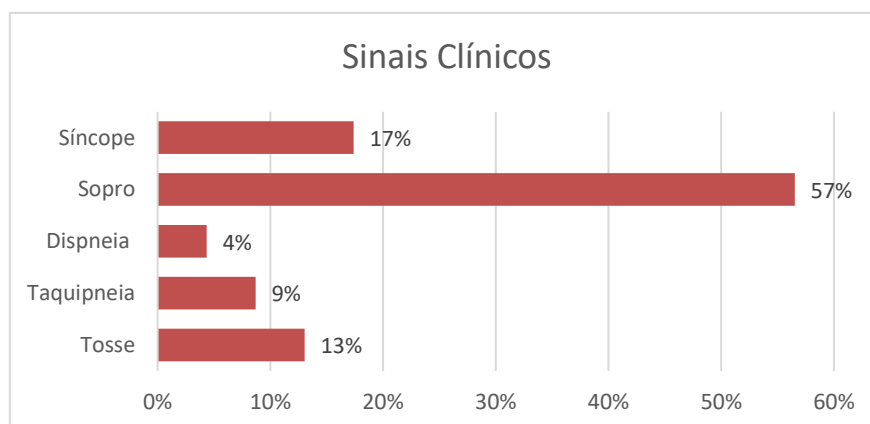


Gráfico 2 - Frequências relativas dos sinais clínicos que motivaram o exame ecocardiográfico.

3.3.3. Estadio da DMVM na amostra e alterações associadas

O diagnóstico de DMVM foi efetuado com base nos sinais ecocardiográficos e a classificação dos diferentes estadios teve como fundamento o consenso *ACVIM* (2019). Na amostra incluída ($n=23$), 35% dos cães ($n=8$) tinham evidências ecocardiográficas de DMVM estadio B1. A representação de DMVM estadio B2, DMVM estadio C e DMVM estadio D nos 23 casos foi 30% ($n=7$), 30% ($n=7$) e 4% ($n=1$), respectivamente (gráfico 3).

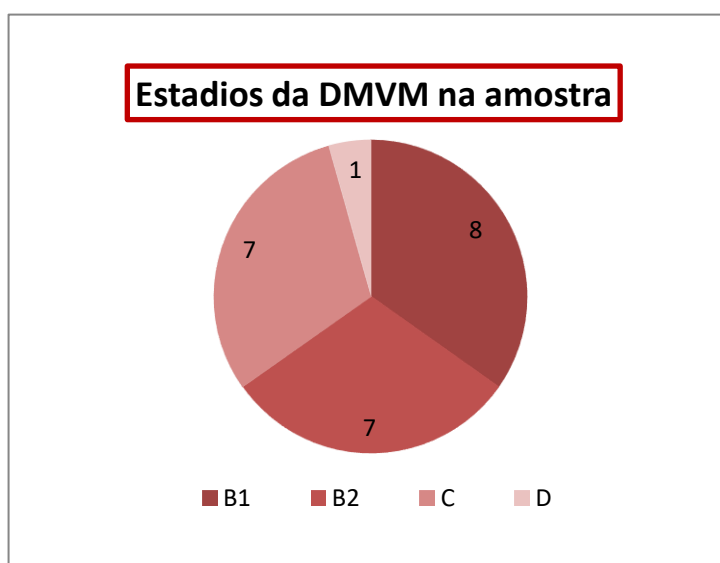


Gráfico 3 - Frequências absolutas dos estadios da DMVM na amostra em estudo.

Na presente amostra, para além do diagnóstico de DMVM, 73,9% ($n=17$) dos animais apresentavam uma ou mais alterações concomitantes ou secundárias à evolução da doença, sendo a mais comum a insuficiência valvular tricúspide ($n=9$, 52,9%) (tabela 6).

Alterações concomitantes com DMVM	Número de casos	FR (%)
Insuficiência da válvula tricúspide	9	52,9%
Hipertensão pulmonar	7	41,2%
Insuficiência da válvula aórtica	3	17,6%
Fibrilhação atrial	2	11,8%

Tabela 6 - Frequências absolutas e relativas de alterações concomitantes com a DMVM ($n=17$).

Relativamente à hipertensão pulmonar (HP), esta foi mais frequente no estadio C ($n=5$, 71,4%).

O sopro cardíaco foi um dos motivos mais frequentes para a realização de ecocardiografia. Dos casos que se apresentaram com sopro cardíaco (56,5% ($n=13$)), 38,5% ($n=5$) tinham DMVM B1, 30,8% ($n=4$) DMVM B2 e 30,8% ($n=4$) DMVM C.

No que diz respeito à síncope, outro dos motivos que fundamentou a realização do exame ecocardiográfico, na amostra apresentada ($n=4$; 17,4%), 2 cães foram diagnosticados com DMVM B2 (50%), 1 cão com DMVM C (25%) e 1 cão com DMVM D (25%).

A tosse foi o sinal que motivou a realização ecocardiográfica de 3 casos (13,0%), distribuídos pelo estadio B1 ($n=1$; 33,3%), B2 ($n=1$; 33,3%) e C ($n=1$; 33,3%).

3.3.4. Ecocardiografia

3.3.4.1. Frequência Cardíaca (FC)

De acordo com a amostra avaliada neste parâmetro, ($n=21$) a média de FC foi de $130,95 \pm 38,83$ bpm, com variações de frequência desde 86 bpm até 255 bpm. De acordo com a classificação ACVIM, as médias foram de $125,9 \pm 31,1$ bpm ($n=8$), $113,2 \pm 17,2$ bpm ($n=6$), $147,3 \pm 56,2$ bpm ($n=6$), 180 bpm ($n=1$) na DMVM B1, B2, C e D, respetivamente. O teste de Shapiro-Wilk revelou uma distribuição não normal desta variável, pelo que se recorreu ao teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, como forma de perceber se existia variação da FC em função do grau de DMVM (B1, B2, C/D). O valor de $p=0,14$ revelou não existir esta relação (para existir relação, o valor de $p < 0,05$).

3.3.4.2. Dimensões das câmaras cardíacas

No que diz respeito a dimensões ecocardiográficas, para a avaliação da dimensão do AE, um dos parâmetros utilizados foi a relação entre a diâmetro do AE e o diâmetro da Ao, (rácio AE/Ao). Este rácio apresentou valores mínimos de 1,06 e máximo de 3,14, com uma média de $1,9 \pm 0,6$ ($n=23$). Considerando que o rácio AE/Ao $> 1,5$ é compatível com dilatação atrial esquerda, obteve-se uma percentagem de 69,6% ($n=16$) de casos com um valor superior a esse limite, e 30,0% ($n=7$) com valores inferiores a 1,5. Estes 7 cães encontravam-se no estadio B1 da DMVM. O valor prognóstico da DMVM é, frequentemente, aferido através dos valores do rácio AE/Ao, sendo um valor superior a 1,7 indicador de mau prognóstico. Assim, no núcleo dos 2 casos, 52,2% ($n=12$) tinham um rácio AE/Ao $> 1,7$. Destes 12 casos, 33,3% ($n=4$) encontravam-se em estadio B2, 58,3% ($n=7$) no estadio C e 8,4% ($n=1$) no estadio D.

Pretendendo relacionar-se a gravidade da DMVM com os valores do rácio, procedeu-se à realização do teste estatístico *One-Way ANOVA*, como forma de comparar as médias destes valores em cada fase da DMVM. Comprovou-se que existe variação das médias do rácio AE/Ao conforme o estadio em que se encontra a doença, e procedeu-se à realização do teste *post-hoc* de Tukey para verificar a variação dentro dos grupos, cujos valores de $p < 0,05$ demonstraram existir variação de valores do rácio entre cada um dos quatro estadios (B1, B2, C e D) (tabela 7 e gráfico 4).

Rácio AE/Ao		
One-way ANOVA	[F(2,20)= 27,12, $p=0,00000201$]	
Tukey	B2-B1	$p=0,012$
	C/D-B1	$p<0,001$
	C/D-B2	$p=0,002$

Tabela 7 - Valores do p para a comparação entre as médias do rácio AE/Ao com os estadios B1, B2, C/D de DMVM na amostra.

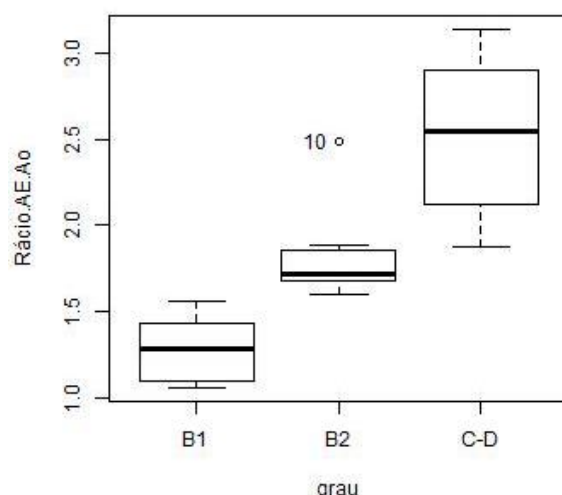


Gráfico 4 - Distribuição das médias do rácio AE/Ao em função do grau de DMVM. As médias foram crescentes com o avançar do estadio.

No modo M, para avaliação do VE, foram usadas duas variáveis, o LVIDd e o LVIDd *normalizado*. O diâmetro mínimo do VE em diástole (LVIDd mínimo) foi de 19,1 mm e o valor máximo de 51,6 mm. A média do valor de LVIDd nos 23 cães em estudo foi de $37,8 \pm 8,1$ mm. A média para cada um dos estadios da DMVM foi $32,4 \pm 7,8$ mm ($n=8$) para o estadio B1, $38,4 \pm 7,3$ ($n=7$) para B2, $42,9 \pm 6,6$ ($n=7$) para o estadio C e 42,0 ($n=1$) para o estadio D.

O LVIDd *normalizado* é calculado através do método de *Cornell* ($LVIDd/(BW^{0.294})$), em que o LVIDd é o diâmetro interno do VE em diástole e o BW é o peso corporal (Kg). O valor mínimo foi de 1,1 e o máximo 2,7 na amostra em estudo ($n=23$). A média dos valores desta variável registou-se em $1,9 \pm 0,4$. Em relação a este índice, 52,2% ($n=12$) dos casos apresentaram valores iguais ou superiores a 1,7, dos quais 4 animais (33,3%) encontravam-se em estadio B2, 7 (58,3%) em estadio C e 1 (8,4%) em estadio D. Relativamente à comparação entre as médias deste índice, o teste *One-way ANOVA* revelou existir variação entre os diferentes estadios [$F(2,20)=22,25$, $p=0,0000082$]. Procedeu-se à comparação entre cada estadio com o teste de Tukey, que revelou existir uma diferença significativa entre os estadios C/D e B1 ($p<0,001$), C/D e B2 ($p=0,04$) e B2 com B1 ($p=0,003$) (gráfico 5).

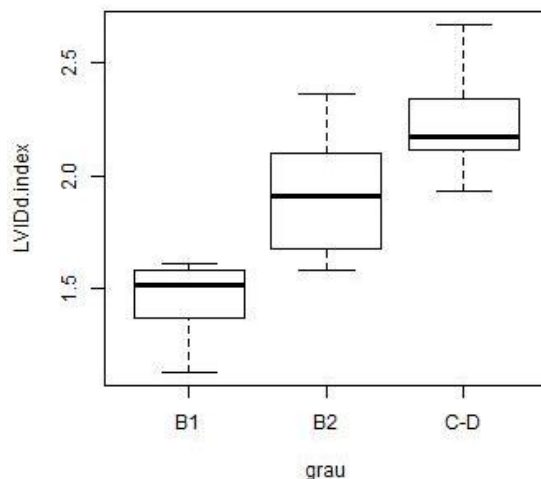


Gráfico 5 - Gráfico em box-plot da distribuição das médias do LVIDd *normalizado* em função do grau de DMVM.

3.3.4.3. Parâmetros de avaliação da função cardíaca

Para avaliação da função sistólica do VE, dois parâmetros em conta foram (i) a fração de ejeção – calculada pelo método de *Teich* (EF%) e (ii) fração de encurtamento (FS%).

Na amostra total ($n=23$), a EF% variou de 61% (valor mínimo) a 89% (valor máximo), com valor médio de $78,4 \pm 7,7$ %. Neste caso, 91,3% ($n=21$) apresentavam valores superiores a 65%. A EF% para o estadio B1 apresentou uma média de $75,9 \pm 10,2$ % ($n=8$), para B2 $79,8 \pm 4,5$ % ($n=7$), para o estadio C $78,4 \pm 6,9$ % ($n=7$) e D 88% ($n=1$) (tabela 11).

Para o cálculo da EF% são utilizados os parâmetros EDV e ESV (volume diastólico e sistólico final do VE, respetivamente), na equação $\%EF = (EDV - ESV) * 100 / EDV$. O valor do EDV teve como valor mínimo 11 mL e máximo 124 mL, e a sua média foi de $65,2 \pm 30,7$ mL ($n=22$). Relativamente aos estadios de DMVM, a média obtida para o parâmetro EDV foi $45,3 \pm 25,1$ mL ($n=8$), $68,5 \pm 33,6$ mL ($n=6$), $83,1 \pm 26,3$ mL ($n=7$) e 79 mL ($n=1$) para B1, B2, C e D respetivamente. O ESV teve como intervalo de valores 3 mL e 34 mL. A média foi de $13,9 \pm 8,4$ mL. Os valores obtidos para cada estadio para B1, B2, C e D foram, $11,0 \pm 9,9$ mL, $14,7 \pm 7,2$ mL, $17,1 \pm 7,9$ mL e 9 mL ($n=1$), respetivamente.

A fração de encurtamento (FS%) variou de 32 a 59%, e a média calculada deste parâmetro foi de $46,9 \pm 7,5$ % ($n=23$). Dos 23 casos, 36% ($n=9$) apresentavam um valor de FS% superior 50%. Este casos encontravam-se em B1 ($n=3$; 33,3%), B2 ($n=2$; 22,2%), C ($n=3$; 33,3%) e D ($n=1$; 11,1%). Na amostra estudada não foi registado nenhum valor de FS% inferior a 20% (tabela 9).

Nestes dois parâmetros, o teste do *One-Way ANOVA* não revelou diferenças significativas com o grau de DMVM (tabela 8 e 9).

Estadio da DMVM	Média+Desvio-padrão %EF (n=23)
B1	75,9±10,2 (n=8)
B2	79,8±4,5 % (n=7)
C	78,4±6,9 % (n=7)
D	88,0% (n=1)
ONE-WAY ANOVA	[F(2,20)=0,63, p=0,543]

Tabela 8 - Média e desvio-padrão de cada valor da %EF para cada estadio da DMVM e resultados do teste ANOVA.

Valores da %FS		
<20%	20-50%	>50%
0	14	9
ONE-WAY ANOVA	[F(2,20)=0,67, p=0,524]	

Tabela 9 - Tabela de frequências absolutas da %FS classificada em três patamares (<20%; 20-50%; >50%) e resultados do teste ANOVA para esta variável.

3.3.4.4. Avaliação de fluxo

Quanto ao fluxo transmitral, avaliado através do método de Doppler de Pulso, este foi representado pelo rácio entre o pico da onda E e o pico da onda A (Rácio E/A). Os valores obtidos oscilaram entre 0,7 e 3,2 (n=20). A média dos valores foi de 1,4±0,6. Dos 20 registos, 5 cães (25%) apresentaram um rácio E/A inferior a 1 e os restantes (n=15; 75%) um rácio superior a 1. Nesta variável, demonstrou-se não existir uma distribuição normal dos valores. Realizando o teste de Kruskal-Wallis, demonstrou-se haver diferenças entre esta variável e os estadios da doença (qui-quadrado = 9.466, p = 0.0088, df = 2). Quanto à sua variação entre estas variáveis, o teste de Tukey revelou existirem diferenças significativas entre os estadios C/D e B1 (p=0,0044).

3.3.4.5. Envolvimento das câmaras cardíacas direitas

Para a avaliação do lado direito do coração foram utilizadas no estudo o PVPG máximo (Gradiente de Pressão da Válvula Pulmonar) e o TRPG máximo (Gradiente de Pressão da Válvula Tricúspide). Para o cálculo destes valores utilizam-se outras variáveis, o PV V_{máx} (velocidade máxima de regurgitação da pulmonar) e o TR V_{máx} (velocidade máxima de regurgitação da tricúspide) através da equação de *Bernoulli* (p.e. $TRPG = 4 \cdot TR^2$).

Quanto ao PVPG, os valores obtidos encontraram-se entre o mínimo de 1,6 mmHg e o máximo de 7,9 mmHg ($n=22$). A média dos resultados registou-se em $3,9 \pm 1,7$ mmHg. O teste ANOVA revelou existirem diferenças entre os valores de PVPG com o estadio ($[F(2,19)=5,79, p=0.0108]$). Pelo teste de Tukey, a maior variação com o estadio deu-se do estadio B1 para B2 ($p=0,009$).

Relativamente ao TRPG, o seu valor variou entre 18,1 mmHg e 57,6 mmHg ($n=17$), sendo a média de $34,6 \pm 10,7$ mmHg. Neste grupo, o teste ANOVA revelou que este parâmetro variou entre estadios ($[F(2,14)=5,61, p=0.0162]$). Pelo teste de Tukey, manifestaram-se diferenças entre C/D-B1 ($p=0,04$) e C/D-B2 ($p=0,038$). Na amostra avaliada, 43,5% ($n=10$) apresentaram valores de TRPG superiores a 30 mmHg. Deste grupo ($n=10$), 30% ($n=3$) pertenciam ao grupo B1, 10% ($n=1$) ao grupo B2, 50% ($n=5$) ao grupo C e os restantes ($n=1$) a D.

Os resultados de ambos os parâmetros encontram-se esquematizados na tabela 10.

		PVPG	TRPG
Mínimo		1,6 mmHg	18,1 mmHg
Máximo		7,9 mmHg	57,6 mmHg
Média e desvio-padrão		$3,9 \pm 1,7$ mmHg	$34,6 \pm 10,7$ mmHg
One-Way ANOVA		$([F(2,19)=5,79, p=0.0108])$.	$([F(2,14)=5,61, p=0.0162])$
Teste TUKEY	B2-B1	$p= 0,009$	$p= 0,84$
	C/D-B1	$p=0,08$	$p= 0,04$
	C/D-B2	$p=0,47$	$p= 0,038$

Tabela 10 - Valores do mínimo, máximo, média+desvio-padrão e resultados do teste paramétrico One-Way ANOVA, para as variáveis PVPG e TRPG.

3.3.5. Tratamento médico

O tratamento médico instituído para cada estadio teve como base o consenso *ACVIM* (2019). Os doentes com DMVM em estadio B1 ($n=8$), na amostra incluída, não iniciaram tratamento. Na DMVM estadio B2, todos os animais incluídos nesta fase foram submetidos a terapêutica com pimobendan ($n=7$). Para além disso, num dos doentes foi necessário introduzir terapia com furosemida. O benazepril foi prescrito apenas num dos casos, em associação com o pimobendan.

Relativamente aos doentes em estadio C da DMVM ($n=7$), todos dispunham da combinação de terapia com pimobendan, furosemida e benazepril. Em 4 (57%) dos doentes com DMVM C, foi incluído tratamento com (i) espironolactona ($n=1$; 25%), (ii) espironolactona e amlodipina ($n=1$; 25%), (iii) espironolactona, diltiazem e digoxina ($n=1$; 25%) e (iv) diltiazem e digoxina ($n=1$; 25%).

O tratamento prescrito ao doente em estadio D era constituído por pimobendan, furosemida, benazepril, espironolactona, diltiazem e digoxina.

3.4. Discussão

A DMVM é uma das doenças cardíacas adquiridas mais comuns na espécie canina, afetando 75% da população (Fox et al., 1999). Por ser uma doença de elevada incidência, está em constante atualização científica, tanto ao nível do diagnóstico imagiológico, como ao nível terapêutico e prognóstico. O intuito da presente pesquisa foi analisar a distribuição da DMVM num conjunto de casos observados, bem como a sua caracterização clínica segundo o consenso do *ACVIM* e correlação entre algumas variáveis com os diferentes estadios de DMVM.

Relativamente às características epidemiológicas da amostra em estudo, os machos (56,5%) constituíram a maior percentagem de casos, estando de acordo com a bibliografia disponível atualmente (Smith et al., 2015). A média de idades ($9,9\pm3,1$) está de acordo com os artigos, englobando animais adultos a geriátricos (Keene et al., 2019; Borgarelli; Zini; et al, 2004). Uma vez que a DMVM é uma doença de evolução silenciosa, quando relacionamos o diagnóstico da DMVM com a idade, verificamos que a gravidade e diagnóstico da doença se relaciona com o aumento da idade. Sendo a DMVM uma doença crónica e de carácter progressivo, será expectável que, quanto maior a idade do animal, maior a gravidade da doença. Ainda assim, um dos casos da amostra representou uma idade muito jovem (3 anos de idade), e realizou exame ecocardiográfico por episódios clínicos de síncope. Nessa idade, é possível existir uma alteração congénita (p.e. persistência do arco aórtico, estenose

aórtica/pulmonar) que não tenha sido detetada em fases mais prematuras, pelo que uma maior investigação seria necessária para comprovar a origem deste sinal neste caso.

No que diz respeito à representação rácica, na amostra avaliada, não foi de encontro à bibliografia estudada. Uma das raças com maior incidência de DMVM é o Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) (Swift et al., 2017), não havendo a sua representação na sua amostra. A maioria da amostra foi constituída por cães sem raça definida (56,5%). Este facto pode ser justificado pela amostra ser pouco representativa, com um número reduzido de casos clínicos, mas também por existir uma diferença epidemiológica relativamente a cada região ou a cada país em estudo. Quanto ao peso corporal, a média dos resultados ($13,3 \pm 7,6$ Kg) vai de encontro ao descrito na bibliografia, sendo que a DMVM ocorre mais frequentemente em cães de pequeno porte, com peso inferior a 20kg (Atkins et al, 2009).

O sinal no exame físico que mais motivou a realização do exame ecocardiográfico, na amostra em estudo, foi a presença do sopro cardíaco (56,5%, $n=13$). A presença desta alteração no exame físico é compatível com o descrito por Abbott (2016). Este autor relata que o sopro cardíaco é frequentemente um sinal de consulta de rotina ou motivada por causas extra-cardíacas, podendo ser uma justificação possível para estes resultados. O facto de cada vez mais existir um acompanhamento clínico do doente, e uma maior *compliance* dos tutores na assiduidade das visitas, pode facilitar a deteção incidental destes sopros cardíacos, geralmente numa fase pré-clínica da DMVM. No entanto, de acordo com a bibliografia (Ljungvall et al., 2014), é importante registar a intensidade do sopro cardíaco, uma vez que a sua intensidade parece estar associada à gravidade da DMVM. Por este motivo, não foi realizado o teste estatístico de correlação com os graus de DMVM para esta variável.

A presença de tosse, apesar de ser o sinal clínico mais descrito na bibliografia (R. A. L. Muzzi et al., 2009), representou apenas 13% dos casos descritos. Este sinal clínico, um sinal inespecífico de doença cardíaca e/ou respiratória, pode aparecer em estadios mais tardios da DMVM. Está associada a uma remodelação cardíaca secundária à insuficiência da válvula mitral, que se traduz numa dilatação do átrio esquerdo e compressão do brônquio principal. Na amostra estudada, este sinal clínico pode não ter sido representativo, uma vez que 65% dos animais examinados se encontravam em estadios assintomáticos da doença (B1 e B2) (Borgarelli et al., 2012; Mattin, et al, 2018); daí que o teste de Fisher não tenha tido resultados significativos relativamente à correlação com os estadios da DMVM. Assim, a presença de tosse em estadios precoces da DMVM, na amostra estudada, pode ser justificada pela existência de uma doença respiratória primária. As doenças respiratórias, como bronquite crónica e colapso da traqueia, afetam cães com características epidemiológicas semelhantes à DMVM, constituindo uma hipótese para os resultados obtidos no estudo.

Apenas 17,4% ($n=4$) dos casos clínicos apresentaram síncope como sinal clínico primário. A síncope está descrita, ocasionalmente, como sinal primário ou como estando

associada a arritmias, nomeadamente taquiarritmias (Häggstrom, 2010). Por toda esta variabilidade na sua origem, justifica-se que não se tenha encontrado associação estatisticamente significativa deste sinal com a gravidade da doença. Neste grupo, 50% ($n=2$) destes animais foram diagnosticados com fibrilação atrial (FA) no estádios C e D. A apresentação destes dois componentes, síncope e FA, numa fase mais tardia da DMVM (estadio C e D) está descrito como um mau indicador de prognóstico (Toaldo et al., 2018; Häggström, et al, 2009; Kim et al., 2017; Mattin et al., 2018). A fibrilhação atrial, decorrente do agravamento da insuficiência cardíaca, pode ser resultante, nestes dois casos da dilatação atrial grave, uma vez que os rácios AE/Ao de ambos os casos foram bastante superior ao limiar de referência (2,23 e 2,98) que, por via da ativação crónica dos sistemas neuroendócrinos com elevado gasto de ATP, provoca uma despolarização descoordenada a nível do átrio por stress e sobrecarga de volume.

Nenhum caso, na amostra descrita, veio a consulta por intolerância ao exercício, fraqueza ou ascite. Isto pode dever-se ao facto do tamanho global da amostra e do prazo de observação da casuística. Apesar de haver evidência de insuficiência tricúspide na amostra (36%, $n=7$), possivelmente secundária à DMVM, nenhum dos casos apresentou sinais de IC direita (Häggstrom et al, 2010). Mesmo tendo 7 casos no estadio C de insuficiência cardíaca, a falta de representação destes sinais pode justificar-se pelo facto de alguns casos da amostra estarem em fase de reavaliação de DMVM previamente diagnosticada, em que já tinha sido aplicada anteriormente terapêutica farmacológica, que se encontravam em fase compensada da doença.

Quanto à sua classificação, segundo o consenso ACVIM, o estadio mais frequente na amostra foi o estadio B1 (35%), seguindo-se o estadio B2 (30%). Os casos sintomáticos (estadio C e D) representaram apenas 35% da amostra. Estes resultados podem inferir para o período assintomático prolongado da DMVM e para o diagnóstico precoce da doença. O sopro cardíaco, motivo mais frequente da realização da ecocardiografia, é, geralmente, um sinal accidental de consulta, podendo justificar os resultados obtidos.

A frequência cardíaca (FC) foi uma das constantes avaliadas na amostra em estudo, apresentando valores variáveis. No que diz respeito aos estádios da DMVM, foi notada uma diferença entre a média da FC em estádios sintomáticos e assintomáticos. No estadio B1 e B2, com médias correspondentes de $125,9 \pm 31,1$ bpm ($n=8$) e $113,2 \pm 17,2$ bpm ($n=6$), os valores foram inferiores às médias registadas para o estadio C e D, com $147,3 \pm 56,2$ bpm ($n=6$) e 180 bpm ($n=1$), respetivamente. Segundo Borgarelli et al. (2008), uma frequência cardíaca superior a 140 bpm está associada um menor tempo de sobrevivência na DMVM, uma vez que reflete a ativação dos SNS e fatores neuro-humorais (M Borgarelli et al., 2008). Assim, uma FC mais elevada está associada a um estadio mais avançado da DMVM, tendência observada na nossa amostra. Porém, o teste de Kruskal-Wallis não confirmou essa

associação. Além disso, na DMVM B2, verifica-se uma menor FC quando comparada com o estadio B1. Estes resultados podem ser justificados pelo número de animais incluídos na amostra, por fatores extrínsecos, nomeadamente o stress associado ao exame, e intrínsecos a cada animal (Abbott, 2016).

Relativamente à ecocardiografia, diversas variáveis foram analisadas na amostra em estudo com o objetivo de comparar os valores obtidos com a bibliografia atual e avaliar a distribuição das mesmas quanto ao grau de gravidade da DMVM.

Um dos indicadores importantes de gravidade da DMVM descritos é o rácio AE/Ao. Na amostra em estudo, os valores do rácio comprovaram essa relação, uma vez que 52,2% ($n=12$) dos cães apresentavam rácios com valores superiores a 1,7 (valor considerado indicador de mau prognóstico). Destes 12 cães, 4 (33,3%) pertenciam ao grupo B2, 7 (58,3%) ao grupo C e 1 (8,3%) ao grupo D. Estes resultados corroboram os resultados obtidos na bibliografia, e os resultados do teste *One-way ANOVA* aplicado a este rácio uma vez que, com a progressão da doença, existe um aumento do rácio AE/Ao (tabela 9). Em relação às médias obtidas, a média foi $1,3 \pm 0,9$ ($n=8$) no estadio B1, $1,8 \pm 0,3$ ($n=7$) no estadio B2 e $2,5 \pm 0,51$ ($n=7$) no estadio C. No estadio D ($n=1$) o valor obtido foi 2,2. Esta diferença entre cada estadio foi comprovada pelo teste de Tukey. Assim, estadios assintomáticos estão associados a um menor rácio AE/Ao, enquanto estadios associados a IC apresentam valores superiores (Chetboul & Tissier, 2012).

Na DMVM, para além de uma dilatação atrial esquerda, existe uma remodelação ventricular associada. Para avaliação da função e remodelação ventricular, a variável Diâmetro Interno do Ventrículo Esquerdo em Diástole (LVIDd), e mais recentemente indexada ao peso corporal (LVIDd *normalizado*), são variáveis de eleição. Os animais incluídos na amostra ($n=23$), apresentaram médias de LVIDd *normalizado* superiores a 1,85 a partir do estadio B2 ($n=12$) (Cornell et al., 2004). Esta observação foi comprovada pelo teste ANOVA que verificou essa variação entre os estadios ($[F(2,20)=22,25, p=0,0000082]$). De acordo com o consenso ACVIM (2019), valores iguais ou superiores a 1,7 são compatíveis com remodelação cardíaca (dilatação ventricular). Este é um dos critérios de classificação e distinção entre os estadios B1 e B2 (doentes assintomáticos) (Keene et al., 2019). Este valor elevado do LVIDd *normalizado* pode ser justificado pela presença de alterações concomitantes que influenciam a progressão da DMVM, nomeadamente, a presença de HP (39%). A elevada pressão no AE e veias pulmonares, aumenta, consequentemente a pressão de enchimento do VE e fomenta a sua remodelação física face às condições da doença (M. Borgarelli et al., 2015). O aumento do diâmetro interno do VE leva a um estiramento do ânulus mitral e músculos papilares, sendo um fator agravante da regurgitação mitral e consequente agravamento da doença (Valerie Chetboul et al., 2016).

Como parâmetros de avaliação de função sistólica, são avaliados, de forma recorrente, a fração de ejeção (EF%) e a fração de encurtamento (FS%). Observando a sua distribuição observacional, a média de valores de EF% (método de *Teich*), de acordo com o estadió, foi crescente (considerando como valores de referência entre 50 e 65%) (Boon, 2016; Smith et al., 2015). Valores superiores ao limiar indicam uma fase compensatória do ventrículo. Este aumento da EF% pode ser uma consequência da adaptação do ventrículo esquerdo às variações da pré-carga, exercendo uma maior força de contração miocárdica, segundo a Lei de *Frank-Starling* (Häggström et al., 2004).

Por outro lado, a FS% nos animais em estudo, apresentou valores superiores ao intervalo de referência descrito (35 a 45%), com uma média de $46,9 \pm 0,6\%$ ($n=23$) (Häggström, 2010). De acordo com o estadió de DMVM, foi notado um aumento do valor de FS%. Na bibliografia, valores superiores de %FS indicam que estamos perante uma fase compensatória da doença. Esta fase é caracterizada por um ventrículo hiperdinâmico, com aumento da pré-carga e diminuição da pós-carga (Chetboul & Tissier, 2012; Petric, 2015). A presença de uma fração regurgitante tem como consequência uma sobrecarga de volume e aumento do trabalho ventricular.

No entanto, o teste ANOVA não revelou existirem diferenças significativas destes parâmetros consoante o estadió de doença mitral. Este facto pode dever-se a que ambos os parâmetros dependem de diversos fatores (tais como a pré-carga e pós-carga), e não apenas da contratilidade intrínseca do miocárdio, tornando-se variáveis de baixa sensibilidade.

Para determinar a gravidade da RM, através da avaliação do fluxo transmitral, pode ser utilizado o rácio entre a onda E e a onda A (rácio E/A). Este rácio avalia o gradiente de pressão entre o AE e o VE. Com a progressão da DMVM existe uma diminuição do fluxo transmitral, como consequência de um aumento de pressão no átrio esquerdo (Ware, 2014). Na amostra, 75% ($n=15$) dos casos com valores do rácio ($n=20$), demonstraram um rácio E/A superior a 1, que aumentou proporcionalmente ao grau de doença. As médias destes valores foram crescentes consoante o estadió da doença, com os animais em B1 com média de $1,01 \pm 0,30$, em B2 $1,34 \pm 0,35$ e C com valores médios do rácio de $1,94 \pm 0,65$, o que suporta o aumento dos valores consoante a gravidade de doença (Chetboul & Tissier, 2012). O teste de Kruskal-Wallis confirmou a hipótese de que este rácio varia consoante o estadió da DMVM ($p=0,0088$).

Uma das formas de avaliar a gravidade da DMVM é através do envolvimento das câmaras cardíacas direitas e da circulação pulmonar. Um valor máximo de gradiente de pressão da válvula tricúspide (TRPG) superior a 30 mmHg, e valores da velocidade de regurgitação da válvula tricúspide (TRV_{max}) iguais ou superiores a 2,8 m/s são sugestivos de hipertensão pulmonar (Poser & Guglielmini, 2016). Do total dos casos incluídos ($n=17$), 43,5% ($n=10$) apresentavam um TRPG superior a 30 mmHg, podendo aferir-se a presença de HP.

Além disso, neste grupo encontravam-se os valores de TRV \max superiores a 2,8 m/s ($n=7$), que é concordante com estes valores. Quanto aos valores relativos à válvula pulmonar e sua funcionalidade, o PV V \max (pico de velocidade máxima da válvula pulmonar) igual ou superior a 2,2 m/s, e um valor do gradiente de pressão (PVPG) igual ou superior a 19 mmHg, são sugestivos de HP e insuficiência da válvula pulmonar (Poser & Guglielmini, 2016). Na nossa amostra, nenhum animal apresentou valores superiores a estes limites, o que pode indicar que nenhum deles apresentava insuficiência da válvula pulmonar, mesmo existindo alguma variação entre os grupos entre si ($[F(2,19)=5,79, p=0,0108]$), que pode ser justificada pelo reduzido número de elementos a representar cada estadio.

A presença de HP é expectável, uma vez que 50% dos casos avaliados se encontravam no estadio C. Neste estadio existe uma insuficiência cardíaca esquerda, com aumento da pressão no AE secundária a RM, culminando em alterações a montante, nomeadamente ao nível dos vasos pulmonares (Wesselowski, Borgarelli, Mencioti, & Abbott, 2015). Além disso, um dos casos apresentou um valor do TRPG > 55 mmHg, indicador de mau prognóstico e morte (M. Borgarelli et al., 2015). Isto é expectável, uma vez que este doente se encontrava na fase refratária da doença (estadio D). Estes dados são apoiados pelos resultados estatísticos, que indicam existir uma diferença nos valores desta variável consoante o grau, especialmente dos estadios assintomáticos para os sintomáticos (C/D-B1 e C/D-B2).

Também o tratamento tem influência na progressão e prognóstico da DMVM. Um dos exemplos é a administração crónica de furosemida que, a longo prazo, diminui o tempo de sobrevivência. Administrações crónicas do diurético de ansa podem levar a alterações iónicas como hipocalémia, hiponatremia. Outra consequência será o agravamento do processo de desidratação que, por um lado, perpetua a ativação dos SNS e SRAA, e por outro pode precipitar uma doença renal crónica com aumento da ureia e creatinina sanguíneas. Além disso existem mecanismos de resistência aos diuréticos associados ao seu uso prolongado, como a tolerância dos recetores, ou a diminuição da sua absorção. Por todas estes efeitos, é necessário vigiar os efeitos da diurese, com aplicação de outro diurético como a torasemida, mais potente e com menor posologia, ou associar outros fármacos com efeito poupador de potássio (triantereno, espironolactona) (Peddle et al., 2012).

Por outro lado, a administração atempada de pimobendamil, no estadio B2 (subclínico) da doença, está relacionada com um prolongamento do tempo de sobrevivência (M. J. Mattin et al., 2018). Neste estudo, não foi possível avaliar o resultados da terapêutica ao longo do tempo, pelo que não foi possível avaliar esta correlação.

3.5. Limitações

A amostra reduzida dos animais foi uma das principais limitações do presente estudo, influenciando os resultados obtidos, na reduzida variabilidade dos constituintes da amostra, assim como o tratamento estatístico dos resultados.

Para além disso, o acompanhamento de cada caso foi limitado, uma vez que os exames foram realizados não só como forma de diagnóstico, mas também para reavaliação de DMVM já diagnosticada anteriormente. O tempo de recolha dos dados foi, também, curto, não permitindo o acompanhamento adequado para conseguir avaliar o seu desfecho clínico e detetar possíveis fatores de prognóstico da DMVM, assim como avaliar o efeito da medicação implementada.

3.6. Conclusão

A doença valvular cardíaca crónica é uma afeção de elevada incidência na espécie canina, cujo tratamento é de carácter paliativo, sendo que não se realizam ainda em Portugal técnicas cirúrgicas em termos rotineiros, como forma de tratamento.

A deteção precoce e um bom acompanhamento da doença e sua progressão são fatores muito importantes no atraso da insuficiência cardíaca, bem como na qualidade de vida dos animais que têm esta doença.

A utilização de pimobendami como fármaco de prevenção no atraso da insuficiência cardíaca é um dos métodos mais recentes na terapêutica farmacológica. Também um bom exame ecocardiográfico pode ser um fator importante na avaliação da progressão da doença.

No presente estudo, foi possível obter uma boa correlação dos dados da amostra com a bibliografia na maioria dos casos estudados, o que significa que já existe uma boa base de dados bibliográficos da DMVM para a sua correta caracterização, e que a amostra, mesmo reduzida, foi representativa para alguns dos parâmetros.

As diferentes variáveis ecocardiográficas são bons indicadores do patamar de gravidade da DMVM. Os parâmetros com maior correlação com a gravidade da DMVM neste estudo foram o rácio AE/Ao, o LVIDd *normalizado* e o rácio E/A.

Mais estudos seriam necessários para comprovar essas variações dos valores com o fator tempo e progressão de doença, e com uma amostra mais representativa.

Bibliografia

- Abbott, J. (2016). Acquired valvular disease. In F.W.K. Smith, L.P. Tilley, M. Oyama & M.M.
- Akhtar, S., Meek, K. M., & James, V. (1999). Ultrastructure abnormalities in proteoglycans, collagen fibrils, and elastic fibers in normal and myxomatous mitral valve chordae tendineae. *Cardiovascular Pathology*, 8(4), 191–201. [https://doi.org/10.1016/S1054-8807\(99\)00004-6](https://doi.org/10.1016/S1054-8807(99)00004-6)
- Ames, M. K., Atkins, C. E., Eriksson, A., & Hess, A. M. (2017). Aldosterone breakthrough in dogs with naturally occurring myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 19(3), 218–227. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2017.03.001>
- Arndt, J. W., Reynolds, C. A., Singletary, G. E., Connolly, J. M., Levy, R. J., & Oyama, M. A. (2009). Serum serotonin concentrations in dogs with degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(6), 1208–1213. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0378.x>
- Atkins, C. E., & Häggström, J. (2012). Pharmacologic management of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 165–184. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2012.02.002>
- Aupperle, H., & Disatian, S. (2012). Pathology, protein expression and signaling in myxomatous mitral valve degeneration: Comparison of dogs and humans. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 59–71. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2012.01.005>
- Aupperle, H., März, I., Thielebein, J., Kiefer, B., Kappe, A., & Schoon, H. A. (2009). Immunohistochemical characterization of the extracellular matrix in normal mitral valves and in chronic valve disease (endocardiosis) in dogs. *Research in Veterinary Science*, 87(2), 277–283. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2009.01.009>
- Baisan, R. A., De Rosa, A., Di Loria, A., Vulpe, V., & Piantedosi, D. (2016). Cardiac biomarkers in clinical practice of dog and cat - a review. *Human and Veterinary Medicine*, 8(1), 50–58.
- Baron Toaldo, M., Romito, G., Guglielmini, C., Diana, A., Pelle, N. G., Contiero, B., & Cipone, M. (2018). Prognostic value of echocardiographic indices of left atrial morphology and function in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(3), 914–921. <https://doi.org/10.1111/jvim.15093>
- Bavegems, V., Van Caelenberg, A., Duchateau, L., Sys, S. U., Van Bree, H., & De Rick, A. (2005). Vertebral heart size ranges specific for whippets. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 46(5), 400–403. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2005.00073.x>
- Bench, T., Heart, C., & Group, S. (1999). The effect of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure : Results of a multicenter ,. *Journal of Veterinary Cardiology*, 1(1), 7–18.
- Bernay, F., Bland, J. M., Ha, J., Baduel, L., Combes, B., Lopez, A., & Kaltsatos, V. (2010). *Efficacy of Spironolactone on Survival in Dogs with Naturally Occurring Mitral Regurgitation Caused by Myxomatous Mitral Valve Disease*.
- Bodh, D., Hoque, M., Saxena, A. C., Gugjoo, M. B., Bist, D., & Chaudhary, J. K. (2016). Vertebral scale system to measure heart size in thoracic radiographs of Indian Spitz, Labrador retriever and Mongrel dogs. *Veterinary World*, 9(4), 371–376. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2016.371-376>

- Boon, J. A. (2005). *Veterinary Ecocardiography* (2nd editio). wiley-blackwell.
- Boon, J. A. (2016). Two-Dimensional and M-Mode Echocardiography for the Small Animal Practitioner: Second Edition. In *Two-Dimensional and M-Mode Echocardiography for the Small Animal Practitioner: Second Edition*. <https://doi.org/10.1002/9781119028574>
- Borgarelli, M., Abbott, J., Braz-Ruivo, L., Chiavegato, D., Crosara, S., Lamb, K., ... Haggstrom, J. (2015). Prevalence and Prognostic Importance of Pulmonary Hypertension in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(2), 569–574. <https://doi.org/10.1111/jvim.12564>
- Borgarelli, M., & Buchanan, J. W. (2012). Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 93–101. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2012.01.011>
- Borgarelli, M., Crosara, S., Lamb, K., Savarino, P., La Rosa, G., Tarducci, A., & Haggstrom, J. (2012). Survival characteristics and prognostic variables of dogs with preclinical chronic degenerative mitral valve disease attributable to myxomatous degeneration. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(1), 69–75. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00860.x>
- Borgarelli, M., Savarino, P., Crosara, S., Santilli, R. A., Chiavegato, D., Poggi, M., ... Tarducci, A. (2008). *Survival Characteristics and Prognostic Variables of Dogs with Mitral Regurgitation Attributable to Myxomatous Valve Disease*.
- Boswood, A. (2007). IS IT IN FAILURE? THE TRANSITION FROM THE COMPENSATED TO DECOMPENSATED STATE. *World Small Animal Veterinary Association*, 11(9), 643–643. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1970.tb05627.x>
- Boswood, A. (2018). Improving outcomes of myxomatous mitral valve disease in dogs. *In Practice*, 40(March), 12–15. <https://doi.org/10.1136/inp.k915>
- Boswood, A., Häggström, J., Gordon, S. G., Wess, G., Stepien, R. L., Oyama, M. A., ... Watson, P. (2016). Effect of Pimobendan in Dogs with Preclinical Myxomatous Mitral Valve Disease and Cardiomegaly: The EPIC Study—A Randomized Clinical Trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(6), 1765–1779. <https://doi.org/10.1111/jvim.14586>
- Brüler, B. C., Jojima, F. S., Dittrich, G., Giannico, A. T., & Sousa, M. G. (2018). QT instability, an indicator of augmented arrhythmogenesis, increases with the progression of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 20(4), 254–266. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2018.06.002>
- Buchanan, J. (2000). Vertebral Scale System to Measure Heart Size in Radiographs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 30(2), 379–393. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(00\)50027-8](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(00)50027-8)
- BUCHANAN, & W., J. (1977). Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs. *Adv Vet Sci Comp Med*, 7, 75–106. Retrieved from <http://ci.nii.ac.jp/naid/10012400014/en/>
- Bücheler, J., & Buchanan, J. W. (1995). Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219(1), 57–59. <https://doi.org/10.2460/javma.2001.219.57>
- C. Atkins, J. Bonagura, S. Ettinger, P. Fox, S. Gordon, J. Haggstrom, R. Hamlin, B. Keene (Chair), V.

- Luis-Fuentes, R. S. (2009). ACVIM Consensus Statement. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(1), 377–385. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0392.x>
- C.E. Rasmussen, T. Falk, N.E. Zois, S.G. Moesgaard, J. Haeggström, H.D. Pedersen, B. A°blad, H.Y. Nilsen, and L. H. O. (2012). *Heart Rate, Heart Rate Variability, and Arrhythmias in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease*.
- Caivano, D., Rishniw, M., Biretoni, F., Patata, V., Giorgi, M. E., & Porciello, F. (2018). Left atrial deformation and phasic function determined by two-dimensional speckle-tracking echocardiography in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 20(2), 102–114. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2018.01.002>
- Caivano, D., Rishniw, M., Patata, V., Giorgi, M. E., Biretoni, F., & Porciello, F. (2016). Left atrial deformation and phasic function determined by 2-dimensional speckle tracking echocardiography in healthy dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 18(2), 146–155. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2016.01.004>
- Cameli, M., Caputo, M., Mondillo, S., Ballo, P., Palmerini, E., Lisi, M., ... Galderisi, M. (2009). Feasibility and reference values of left atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking. *Cardiovascular Ultrasound*, 7(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/1476-7120-7-6>
- Carabello, B. A. (2008). The Current Therapy for Mitral Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(5), 319–326. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.02.084>
- Castro, M. G., & Silva, E. F. (2011). *Avaliação radiográfica da silhueta cardíaca pelo método vertebral heart size em cães da raça Yorkshire Terrier clinicamente normais*. 850–857.
- Chang-Min Lee, Doo-Won Song, Woong-Bin Ro, Min-Hee Kang, H.-M. P. (2019). *Genome-wide association study of degenerative mitral valve disease in Maltese dogs*. 42(1), 9–14.
- Chapel, E. H., Scansen, B. A., Schober, K. E., & Bonagura, J. D. (2018). Echocardiographic Estimates of Right Ventricular Systolic Function in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(1), 64–71. <https://doi.org/10.1111/jvim.14884>
- Chetboul, Valérie, Sampedrano, Carolina, Gouni, Vassiliki, Nicolle, Audrey P., Pouchelon, Jean-Louis, T. R. (2006). *Ultrasonographic Assessment of Regional Radial and Longitudinal Systolic*.
- Chetboul, V., Bussadori, C., & Madron, E. (2016). Clinical Echocardiography of the Dog and Cat. In *Clinical Echocardiography of the Dog and Cat*. <https://doi.org/10.1016/C2013-0-15414-1>
- Chetboul, V., Pouchelon, J.-L., Menard, J., Blanc, J., Desquilbet, L., Petit, A., ... Woehrle, F. (2017). Short-Term Efficacy and Safety of Torasemide and Furosemide in 366 Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease: The TEST Study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(6), 1629–1642. <https://doi.org/10.1111/jvim.14841>
- Chetboul, V., Serres, F., Tissier, R., Lefebvre, H. P., Sampedrano, C. C., Gouni, V., ... Pouchelon, J. L. (2009). Association of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration with mitral regurgitation severity and outcome in dogs with asymptomatic degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(5), 984–994. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0347.x>
- Chetboul, V., & Tissier, R. (2012). Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 127–148.

- <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2011.11.005>
- Connell, P. S., Han, R. I., & Grande-Allen, K. J. (2012). Differentiating the aging of the mitral valve from human and canine myxomatous degeneration. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 31–45. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2011.11.003>
- Cornell, C. C., Kittleson, M. D., Torre, P. Della, Haggstrom, J., Lombard, C. W., Pedersen, Henrik D. Vollmar, A., & Wey, A. (2004). Allometric Scaling of M-Mode Cardiac Measurements in Normal Adult Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 53(9), 1689–1699. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Crosara, S., Borgarelli, M., Perego, M., Häggström, J., La Rosa, G., Tarducci, A., & Santilli, R. A. (2010). Holter monitoring in 36 dogs with myxomatous mitral valve disease. *Australian Veterinary Journal*, 88(10), 386–392. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2010.00628.x>
- DeFrancesco, T. C. (2015). Cardiac biomarkers. *Disease Markers*, 2015(February), 15–19. <https://doi.org/10.1155/2015/370569>
- Dillon, A. R., Dell'Italia, L. J., Tillson, M., Killingsworth, C., Denney, T., Hathcock, J., & Botzman, L. (2012). Left ventricular remodeling in preclinical experimental mitral regurgitation of dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 73–92. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2012.01.012>
- Durbin, A. D., & Gotlieb, A. I. (2002). Advances towards understanding heart valve response to injury. *Cardiovascular Pathology*, 11(2), 69–77. [https://doi.org/10.1016/S1054-8807\(01\)00109-0](https://doi.org/10.1016/S1054-8807(01)00109-0)
- Eriksson, A. S., Häggström, J., Pedersen, H. D., Hansson, K., Järvinen, A. K., Haukka, J., & Kvart, C. (2014). Increased NT-pro ANP predicts risk of congestive heart failure in Cavalier King Charles spaniels with mitral regurgitation caused by myxomatous valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 16(3), 141–154. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2014.05.001>
- Ettinger, S. J., & Feldman, E. C. (n.d.). *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (6th editio). Elsevier.
- Falk, T., Ljungvall, I., Zois, N. E., Höglund, K., Olsen, L. H., Pedersen, H. D., & Häggström, J. (2013). Cardiac troponin-I concentration, myocardial arteriosclerosis, and fibrosis in dogs with congestive heart failure because of myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(3), 500–506. <https://doi.org/10.1111/jvim.12075>
- Fox, P. R. (2012). Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 103–126. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2012.02.001>
- Fox, P. R., Sisson, D., & Moise, S. N. (1999). *Textbook of Canine and Feline Cardiology* (second edi). W.B. Saunders Company.
- Francois Serres, Valerie Chetboul, Renaud Tissier, Carolina Carlos Sampedrano, Vassiliki Gouni, Audrey P. Nicolle, and J.-L. P. (2007). *Chordae tendineae Rupture in Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease: Prevalence, Survival, and Prognostic Factors (114 Cases, 2001–2006)*. 1–21.
- Freeman, L. M. (2010). Beneficial effects of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease. *Journal of Small Animal Practice*, 51(9), 462–470. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2010.00968.x>
- French, A. T., Ogden, R., Eland, C., Hemani, G., Pong-Wong, R., Corcoran, B., & Summers, K. M. (2012). Genome-wide analysis of mitral valve disease in Cavalier King Charles Spaniels. *Veterinary Journal*, 193(1), 283–286. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.09.011>

- Ghadiri, A. R. (2008). Archive of SID Vertebral heart scale of common large breeds of dogs in Iran
Archive of SID. *Distribution*, 107–111.
- Gordon, S. G., Saunders, A. B., & Wesselowski, S. R. (2017). Asymptomatic Canine Degenerative Valve Disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 47(5), 955–975.
<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2017.04.003>
- Gouni, V., Pouchelon, J., Tissier, R., Nicolle, A. P., & Sampedrano, C. C. (2007). *Quantification of mitral valve regurgitation in dogs with degenerative mitral valve disease by use of the proximal isovelocity surface area method.*
- Hadian, M., Corcoran, B. M., & Bradshaw, J. P. (2010). Molecular changes in fibrillar collagen in myxomatous mitral valve disease. *Cardiovascular Pathology*, 19(5).
<https://doi.org/10.1016/j.carpath.2009.05.001>
- Häggström, J., Duelund Pedersen, H., Vet Sci, D., & Kvar, C. (2004). New insights into degenerative mitral valve disease in dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 34(5), 1209–1226. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2004.05.002>
- Häggström, J., Höglund, K., & Borgarelli, M. (2009, September). An update on treatment and prognostic indicators in canine myxomatous mitral valve disease. *Journal of Small Animal Practice*, Vol. 50, pp. 25–33. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2009.00800.x>
- Haggstrom, J., Kvar, C., & Hansson, K. (1995). *Heart Sounds and Murmurs: Changes Related to Severity of Chronic Valvular Disease in the Cavalier King Charles Spaniel.*
- Han, R. I., Clark, C. H., Black, A., French, A., Culshaw, G. J., Kempson, S. A., & Corcoran, B. M. (2013). Morphological changes to endothelial and interstitial cells and to the extra-cellular matrix in canine myxomatous mitral valve disease (endocardiosis). *Veterinary Journal*, 197(2), 388–394.
<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.01.027>
- Hezzell, M. J., Block, C. L., Laughlin, D. S., & Oyama, M. A. (2018). *Effect of prespecified therapy escalation on plasma NT-proBNP concentrations in dogs with stable congestive heart failure due to myxomatous mitral valve disease.* <https://doi.org/10.1111/jvim.15228>
- Hezzell, M. J., Boswood, A., Chang, Y. M., Moonarmart, W., Souttar, K., & Elliott, J. (2012). The Combined Prognostic Potential of Serum High-Sensitivity Cardiac Troponin I and N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide Concentrations in Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(2), 302–311. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00894.x>
- Höllmer, M., Willesen, J. L., Tolver, A., & Koch, J. (2016). Left atrial volume and function in dogs with naturally occurring myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 19(1), 24–34. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2016.08.006>
- J. Lopez-Alvarez, A. Boswood, W. Moonarmart, M.J. Hezzell, N. Lotter, and J. E. (2014). *Longitudinal Electrocardiographic Evaluation of Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease.*
- Janus, I., Noszczyk-Nowak, A., Nowak, M., Ciaputa, R., Kandefer-Gola, M., & Pasławska, U. (2016). A comparison of the histopathologic pattern of the left atrium in canine dilated cardiomyopathy and chronic mitral valve disease. *BMC Veterinary Research*, 12(1), 1–7.
<https://doi.org/10.1186/s12917-015-0626-z>

- Jens Haggstrom, Clarence Kvart, and K. H. (1995). Heart Sounds and Murmurs: Changes Related to Severity of Chronic Valvular Disease in the Cavalier King Charles Spaniel. *Bloodjournal*, 4(4), 370–374. Retrieved from www.bloodjournal.org
- Jepsen-Grant, K., Pollard, R. E., & Johnson, L. R. (2013). Vertebral heart scores in eight dog breeds. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 54(1), 3–8. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2012.01976.x>
- Karlin, E. T., Rush, J. E., & Freeman, L. M. (2019). A pilot study investigating circulating trimethylamine N-oxide and its precursors in dogs with degenerative mitral valve disease with or without congestive heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(1), 46–53. <https://doi.org/10.1111/jvim.15347>
- Keene, B. W., Atkins, C. E., Bonagura, J. D., Fox, P. R., Häggström, J., Fuentes, V. L., ... Uechi, M. (2019). ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1111/jvim.15488>
- Kim, H. T., Han, S. M., Song, W. J., Kim, B., Choi, M., Yoon, J., & Youn, H. Y. (2017). Retrospective study of degenerative mitral valve disease in small-breed dogs: Survival and prognostic variables. *Journal of Veterinary Science*, 18(3), 369–376. <https://doi.org/10.4142/jvs.2017.18.3.369>
- Kittleson, M. D., & Brown, W. A. (2003). *Regurgitant Fraction Measured by Using the Proximal Isovelocity Surface Area Method in Dogs with Chronic Myxomatous Mitral Valve Disease*.
- Langhorn, R., & Willesen, J. L. (2016). Cardiac Troponins in Dogs and Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(1), 36–50. <https://doi.org/10.1111/jvim.13801>
- Larouche-Lebel, É., Loughran, K. A., & Oyama, M. A. (2019). Echocardiographic indices and severity of mitral regurgitation in dogs with preclinical degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1111/jvim.15461>
- Lewis, T., Swift, S., Woolliams, J. A., & Blott, S. (2011). Heritability of premature mitral valve disease in Cavalier King Charles spaniels. *Veterinary Journal*, 188(1), 73–76. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.02.016>
- Lisbeth H. Olsen, Merete Fredholm, H. D. P. (1999). *Epidemiology and Inheritance of Mitral Valve Prolapse in Dachshunds*.
- Ljungvall, I., Höglund, K., Lilliehöök, I., Oyama, M. A., Tidholm, A., Tvedten, H., & Häggström, J. (2013). Serum serotonin concentration is associated with severity of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(5), 1105–1112. <https://doi.org/10.1111/jvim.12137>
- Ljungvall, I., Rishniw, M., Porciello, F., Ferasin, L., & Ohad, D. G. (2014). Murmur intensity in small-breed dogs with myxomatous mitral valve disease reflects disease severity. *Journal of Small Animal Practice*, 55(11), 545–550. <https://doi.org/10.1111/jsap.12265>
- López-Alvarez, J., Elliott, J., Pfeiffer, D., Chang, Y. M., Mattin, M., Moonarmart, W., ... Boswood, A. (2015). Clinical Severity Score System in Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(2), 575–581. <https://doi.org/10.1111/jvim.12544>
- M. V. THRUSFIELD, C. G. G. AITKEN, P. G. G. D. (1985). Observations on breed and sex in relation to canine heart valve incompetence. In *J. small Anim. Pract* (Vol. 26).

- Madsen, M. B., Olsen, L. H., Haggstrom, J., Hoglund, K., Ljungvall, I., Falk, T., ... Fredholm, M. (2011). Identification of 2 Loci Associated with Development of Myxomatous Mitral Valve Disease in Cavalier King Charles Spaniels. *Journal of Heredity*, 102(Suppl 1), S62–S67. <https://doi.org/10.1093/jhered/esr041>
- Malcolm, E. L., Visser, L. C., Phillips, K. L., & Johnson, L. R. (2018). Diagnostic value of vertebral left atrial size as determined from thoracic radiographs for assessment of left atrial size in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Javma*, 253(8), 5–7.
- Marcello, M. Di, Terzo, E., Locatelli, C., Palermo, V., Sala, E., Aglio, E. D., ... Brambilla, P. G. (2014). *Assessment of Mitral Regurgitation Severity by Doppler Color Flow Mapping of the Vena Contracta in Dogs M*. <https://doi.org/10.1111/jvim.12380>
- Martinelli, E., Locatelli, C., Bassis, S., Crosara, S., Paltrinieri, S., Scarpa, P., ... Brambilla, P. (2016). Preliminary Investigation of Cardiovascular–Renal Disorders in Dogs with Chronic Mitral Valve Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(5), 1612–1618. <https://doi.org/10.1111/jvim.14524>
- Mattin, M. J., Boswood, A., Church, D. B., & Brodbelt, D. C. (2018). Prognostic factors in dogs with presumed degenerative mitral valve disease attending primary-care veterinary practices in the United Kingdom. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(2), 432–444. <https://doi.org/10.1111/jvim.15251>
- Mattin, M. J., Boswood, A., Church, D. B., López-Alvarez, J., McGreevy, P. D., O'Neill, D. G., ... Brodbelt, D. C. (2015). Prevalence of and Risk Factors for Degenerative Mitral Valve Disease in Dogs Attending Primary-care Veterinary Practices in England. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(3), 847–854. <https://doi.org/10.1111/jvim.12591>
- Mattin, M. J., Brodbelt, D. C., Church, D. B., & Boswood, A. (2018). Factors associated with disease progression in dogs with presumed preclinical degenerative mitral valve disease attending primary care veterinary practices in the United Kingdom. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1111/jvim.15390>
- Menciotti, G., & Borgarelli, M. (2017). Review of diagnostic and therapeutic approach to canine myxomatous mitral valve disease. *Veterinary Sciences*, 4(4). <https://doi.org/10.3390/vetsci4040047>
- Menciotti, G., Borgarelli, M., Aherne, M., Camacho, P., Häggström, J., Ljungvall, I., ... Abbott, J. A. (2018). Comparison of the mitral valve morphologies of Cavalier King Charles Spaniels and dogs of other breeds using 3D transthoracic echocardiography. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(5), 1564–1569. <https://doi.org/10.1111/jvim.15252>
- Meurs, K. M., Adin, D., O'Donnell, K., Keene, B. W., Atkins, C. E., DeFrancesco, T., & Tou, S. (2019). Myxomatous mitral valve disease in the miniature poodle: A retrospective study. *Veterinary Journal*, 244, 94–97. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.12.019>
- Meurs, K. M., Friedenber, S. G., Williams, B., Keene, B. W., Atkins, C. E., Adin, D., ... Mackay, T. (2018). Evaluation of genes associated with human myxomatous mitral valve disease in dogs with familial myxomatous mitral valve degeneration. *Veterinary Journal*, 232, 16–19. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2017.12.002>

- Michele Borgarelli; Eric Zini; Gino D'Agnolo; Alberto Tarducci; Roberto A. Santilli; David Chiavegato; Massimo Tursi; Marco Prunotto; Jens Häggström. (2004). Comparison of primary mitral valve disease in German Shepherd dogs and in small breeds. *Journal of Veterinary Cardiology*, 6(2), 27–34. [https://doi.org/10.1016/s1760-2734\(06\)70055-8](https://doi.org/10.1016/s1760-2734(06)70055-8)
- Middlekauff, H. R., & Mark, A. L. (1998). The treatment of heart failure: The role of neurohumoral activation. *Internal Medicine*, 37(2), 112–122. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.37.112>
- Mizuno, T., Mizukoshi, T., & Uechi, M. (2013). Long-term outcome in dogs undergoing mitral valve repair with suture annuloplasty and chordae tendinae replacement. *Journal of Small Animal Practice*, 54(2), 104–107. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2012.01305.x>
- Muzzi, R. AL, de Araújo, R. B., Muzzi, L. AL, Pena, J. L., & Silva, E. F. (2003). Regurgitant jet area by Doppler color flow mapping: quantitative assessment of mitral regurgitation severity in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 5(2), 33–38. [https://doi.org/10.1016/S1760-2734\(06\)70050-9](https://doi.org/10.1016/S1760-2734(06)70050-9)
- Muzzi, R. A. L., Muzzi, L. A. L., Araújo, R. B., & Lázaro, D. A. (2009). Doença crônica da valva mitral em cães: Avaliação clínica funcional e mensuração ecocardiográfica da valva mitral. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinaria e Zootecnia*, 61(2), 337–344. <https://doi.org/10.1590/S0102-09352009000200009>
- Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., Dokainish, H., Edvardsen, T., ... Wagg, A. D. (2016). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging I. General Principles for Echocardiographic Asses. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 29(4), 277–314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
- Nelson, Richard W., Couto, C. G. (2014). *Small Animal Internal Medicine* (5th ed.; Elsevier, Ed.).
- Nishimura, R. A., Otto, C. M., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P., Fleisher, L. A., ... Thompson, A. (2017). 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. In *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 70). <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.011>
- O'Gara, P., Sugeng, L., Lang, R., Sarano, M., Hung, J., Raman, S., ... Vannan, M. (2008, March). The Role of Imaging in Chronic Degenerative Mitral Regurgitation. *JACC: Cardiovascular Imaging*, Vol. 1, pp. 221–237. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2008.01.011>
- Orton, E. C., Lacerda, C. M. R., & MacLea, H. B. (2012). Signaling pathways in mitral valve degeneration. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 7–17. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2011.12.001>
- Oyama, M. A. (2009). Neurohormonal activation in canine degenerative mitral valve disease: Implications on pathophysiology and treatment. *Journal of Small Animal Practice*, 50(SUPPL. 1), 3–11. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2009.00801.x>
- Oyama, M. A., & Singletary, G. E. (2010). The use of NT-proBNP assay in the management of canine patients with heart disease. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 40(4), 545–558. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.03.004>

- Packer, M. (1992). The neurohormonal hypothesis: A theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 20(1), 248–254. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90167-L](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90167-L)
- Parker, H. G., & Kilroy-Glynn, P. (2012). Myxomatous mitral valve disease in dogs: Does size matter? *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 19–29. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2012.01.006>
- Peddle, G. D., Singletary, G. E., Reynolds, C. A., Trafny, D. J., MacHen, M. C., & Oyama, M. A. (2012). Effect of torsemide and furosemide on clinical, laboratory, radiographic and quality of life variables in dogs with heart failure secondary to mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 253–259. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2012.01.003>
- Pedersen, H. D., Lorentzen, K. A., & Kristensen, B. (1999). Echocardiographic mitral valve prolapse in cavalier King Charles spaniels: Epidemiology and prognostic significance for regurgitation. *Veterinary Record*, 144(12), 315–320. <https://doi.org/10.1136/vr.144.12.315>
- Petric, A. (2015). Review article myxomatous mitral valve disease in dogs - an update and perspectives. *Macedonian Veterinary Review*, 38(1), 13–20.
- Poser, H., & Guglielmini, C. (2016). Pulmonary hypertension in the dog. *Acta Veterinaria*, 66(1), 1–25. <https://doi.org/10.1515/acve-2016-0001>
- Reynolds, C. A., Brown, D. C., Rush, J. E., Fox, P. R., Nguyenba, T. P., Lehmkuhl, L. B., ... Oyama, M. A. (2012). Prediction of first onset of congestive heart failure in dogs with degenerative mitral valve disease: The PREDICT cohort study. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 193–202. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2012.01.008>
- Sánchez Salguero, X., Prandi, D., Llabrés-Díaz, F., Manzanilla, E. G., & Bussadori, C. (2018). A radiographic measurement of left atrial size in dogs. *Irish Veterinary Journal*, 71(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s13620-018-0137-x>
- Sargent, J., Muzzi, R., Mukherjee, R., Somarathne, S., Schranz, K., Stephenson, H., ... Fuentes, V. L. (2015). Echocardiographic predictors of survival in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2014.11.001>
- Serfass, P., Chetboul, V., Sampedrano, C. C., Nicolle, A., Benalloul, T., Laforge, H., ... Tissier, R. (2006). Retrospective study of 942 small-sized dogs: Prevalence of left apical systolic heart murmur and left-sided heart failure, critical effects of breed and sex. *Journal of Veterinary Cardiology*, 8(1), 11–18. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2005.10.001>
- Smith, F. W. K., Tilley, L. P., Oyama, M. A., & Sleeper, M. M. (2015). Manual of Canine and Feline Cardiology. In Elsevier (Ed.), *Canine Internal Medicine Secrets* (fifth edit). <https://doi.org/10.1016/B978-1-56053-629-1.50009-1>
- SOTO-BUSTOS, Á., CARO-VADILLO, A., MARTÍNEZ-DE-MERLO, E., & ALONSO-ALEGRE, E. G. (2017). Diagnostic accuracy of electrocardiographic P wave related parameters in the assessment of left atrial size in dogs with degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Medical Science*, 79(10), 1682–1689. <https://doi.org/10.1292/jvms.17-0049>
- Stern, J. A., Hsue, W., Song, K. H., Ontiveros, E. S., Fuentes, V. L., & Stepien, R. L. (2015). Severity of mitral valve degeneration is associated with chromosome 15 loci in whippet dogs. *PLoS ONE*, 10(10), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141234>

- Strohm, L. E., Visser, L. C., Chapel, E. H., Drost, W. T., & Bonagura, J. D. (2018). Two-dimensional, long-axis echocardiographic ratios for assessment of left atrial and ventricular size in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 20(5), 330–342. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2018.07.008>
- Strunz, C. M. C., Marcondes-Santos, M., Takada, J. Y., Fragata, F. S., & Mansur, A. de P. (2017). Quality of Life Score as a Predictor of Death in Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease. *Sociedade Brasileira de Cardiologia*, 347–353. <https://doi.org/10.5935/abc.20170032>
- Suzuki, T., Heaney, L. M., Bhandari, S. S., Jones, D. J. L., & Ng, L. L. (2016). *Trimethylamine N -oxide and prognosis in acute heart failure*. 1–8. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308826>
- Swift, S., Baldin, A., & Cripps, P. (2017). Degenerative Valvular Disease in the Cavalier King Charles Spaniel: Results of the UK Breed Scheme 1991–2010. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(1), 9–14. <https://doi.org/10.1111/jvim.14619>
- Tidholm, A., Ljungvall, I., Ho, K., Westling, A. B., & Ha, J. (2009). *T i s s u e D o p p l e r a n d S t r a i n I m a g i n g i n D o g s w i t h M y x o m a t o u s M i t r a l V a l v e D i s e a s e i n D i f f e r e n t S t a g e s o f C o n g e s t i v e H e a r t F a i l u r e*. 1197–1207.
- Triposkiadis, F., Karayannis, G., Giamouzis, G., Skoularigis, J., Louridas, G., & Butler, J. (2009). The Sympathetic Nervous System in Heart Failure. Physiology, Pathophysiology, and Clinical Implications. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(19), 1747–1762. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.05.015>
- Uechi, M. (2012). Mitral valve repair in dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 185–192. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2012.01.004>
- Uechi, M., Mizukoshi, T., Mizuno, T., Mizuno, M., Harada, K., Ebisawa, T., ... Nakamura, T. (2012). *Mitral valve repair under cardiopulmonary bypass in small-breed dogs: 48 cases (2006–2009)*. 240(10). <https://doi.org/10.2460/javma.240.10.1194>
- Wesselowski, S., Borgarelli, M., Bello, N. M., & Abbott, J. (2014). Discrepancies in Identification of Left Atrial Enlargement Using Left Atrial Volume versus Left Atrial-to-Aortic Root Ratio in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(5), 1527–1533. <https://doi.org/10.1111/jvim.12410>
- Wesselowski, S., Borgarelli, M., Mencioti, G., & Abbott, J. (2015). Echocardiographic anatomy of the mitral valve in healthy dogs and dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17(2), 97–106. <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2015.01.003>
- Wolf, J., Gerlach, N., Weber, K., Klima, A., & Wess, G. (2013). The diagnostic relevance of NT-proBNP and proANP 31-67 measurements in staging of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Veterinary Clinical Pathology*, 42(2), 196–206. <https://doi.org/10.1111/vcp.12044>
- Yu, I. B.-Y., & Huang, H.-P. (2016). Prevalence and Prognosis of Anemia in Dogs with Degenerative Mitral Valve Disease. *BioMed Research International*, 2016, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2016/4727054>
- Zoghbi, W. A., Enriquez-Sarano, M., Foster, E., Grayburn, P. A., Kraft, C. D., Levine, R. A., ... Weissman, N. J. (2003). Recommendations for Evaluation of the Severity of Native Valvular Regurgitation with Two-dimensional and Doppler Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 16(7), 777–802. [https://doi.org/10.1016/S0894-7317\(03\)00335-3](https://doi.org/10.1016/S0894-7317(03)00335-3)